

Aus der
Klinik für Nuklearmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes

**Dignitätsbestimmung von thorakalen Herden mittels zweizeitiger Messung
der Aufnahme von ^{18}F -Fluorodesoxyglukose in der
Positronen-Emissions-Tomographie**

Dissertation

der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2011

vorgelegt von
Alexander Kristen
Geboren am 07.09.1975 in Saarbrücken

INHALT

1 ZUSAMMENFASSUNG.....	3
2 EINFÜHRUNG.....	7
2.1 LUNGENKREBS – EINE HÄUFIGE ERKRANKUNG.....	7
2.2 NUKLEARMEDIZINISCHE UNTERSUCHUNG MIT ^{18}F -FDG.....	8
2.3 ^{18}F -FDG-KINETIK IN MALIGNEN LUNGENTUMOREN	13
2.4 ^{18}F -FDG-AUFNAHME IN ENTZÜNDLICHEM GEWEBE.....	14
2.5 FRAGESTELLUNG	15
3 METHODIK.....	16
3.1 PATIENTENSELEKTION	16
3.2 ^{18}F -FDG-PET-UNTERSUCHUNG.....	16
3.3 DIAGNOSESICHERUNG.....	19
3.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	19
4 ERGEBNISSE	21
4.1 ERKRANKUNGSHÄUFIGKEITEN IM PATIENTENKOLLEKTIV	21
4.2 FALLBEISPIELE	22
4.3 FRÜHE UND SPÄTE SUV-QUANTIFIZIERUNG	24
4.4 FRÜHER UND SPÄTER TUMOR-LUNGEN-QUOTIENT (TLQ)	26
4.5 DIAGNOSTISCHE TREFFSICHERHEIT.....	29
4.6 VERGLEICH DER DIAGNOSTISCHEN TESTLEISTUNG VON SUV UND TLQ.....	34
5 DISKUSSION	36
6 SCHLUSSFOLGERUNG	48
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	49
8 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN.....	55
9 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	56
10 VERZEICHNIS DER TABELLEN.....	57
11 PUBLIKATIONEN IM ZUSAMMENHANG MIT DIESER DISSERTATION	58
12 DANKSAGUNG	59
13 LEBENS LAUF	60

1 Zusammenfassung

Fragestellung

Die Differenzierung zwischen einem entzündlichen und malignen Prozess stellt bei thorakalen Herden ein diagnostisches Problem dar. Eine wesentliche Hilfe ist die Beurteilung des tumoralen Glukose-Stoffwechsels mit der ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung. Allerdings gibt es Hinweise auf Unterschiede in der FDG-Kinetik bei Lungenkarzinomen und Entzündungen.

Hier sollte untersucht werden, welches ^{18}F -FDG-Anreicherungsverhalten thorakale Herde unterschiedlicher Dignität in der zweizeitigen PET-Untersuchung besitzen und ob sich diese Information für die Dignitätsbeurteilung eignet.

Material und Methoden

Im Zeitraum von 1998 bis 2004 erfolgten in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Homburg/Saar bei 54 Patienten (40 Männer, 14 Frauen; im Mittel 60 Jahre, 37-81 Jahre) mit thorakalen Herden fraglicher Dignität zweizeitige FDG-PET-Untersuchungen. Nach intravenöser Gabe von 250 MBq (183-293 MBq) wurden nach 30 Minuten eine frühe und nach 90 Minuten eine späte PET-Akquisition der Tumorregion angefertigt.

Die tumorale FDG-Aufnahme wurde semiquantitativ als „standardized uptake value“ (SUV) mittels Messung des tumoralen SUV-Maximums sowie relativ zur Anreicherung in kontralateralem gesunden Lungengewebe durch Berechnung des Tumor-Lungen-Quotienten analysiert.

Nach pathologischer Sicherung oder Bestätigung durch den klinischen Verlauf wurde die Diagnose mit dem Befund der zweizeitigen ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung verglichen. Neben den diagnostischen Testparametern (Sensitivität, Spezifität) wurde die Testleistung verschiedener Analyse-Verfahren anhand der Fläche unter den resultierenden ROC-Kurven (AUC-ROC) verglichen.

Ergebnisse

Bei 44 Patienten (33 Männer, 11 Frauen) konnte ein bösartiger Herd nachgewiesen werden (Malignomprävalenz 82%), zumeist nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome. Während das tumorale SUV-Maximum gutartiger Herde im Mittel um lediglich 8% anstieg (früh: $2,8 \pm 1,1$; spät: $3,0 \pm 1,6$; $p < 0,05$), beobachtete man einen signifikanten Anstieg bei malignen Herden um im Mittel 39% (früh: $7,9 \pm 4,8$; spät: $10,5 \pm 5,4$; $p < 0,05$). Malignome zeigten in 37 Fällen einen Anstieg des SUV-Maximums und in 7 Fällen einen Abfall.

In gleicher Weise fand man einen signifikanten Anstieg des TLQ in malignen Herden (früh: 18 ± 13 ; spät: 32 ± 22 ; $p = 0,0006$), allerdings keine signifikante Änderung des TLQ in nicht-neoplastischen Herden (früh: $5,1 \pm 1,7$; spät: $6,7 \pm 2,8$; $p = 0,155$).

Für die Beurteilung von thorakalen Herden anhand der SUV-Quantifizierung war die Trennschärfe zum späten Untersuchungszeitpunkt tendenziell höher als bei der frühen Messung (AUC-ROC: früh $0,92 \pm 0,04$; spät $0,93 \pm 0,03$; $p > 0,5$). Mit einer SUV-Schwelle von 3,5 betrugen die Sensitivität 89% und die Spezifität 80% für den späten Messzeitpunkt. Die Information über die zeitliche Änderung der FDG-Aufnahme (z.B. absolute oder relative Differenz) erhöhte nicht die Trennschärfe. Die höchste diagnostische Genauigkeit aller betrachteten Analysemethoden beobachtete man für den TLQ zum frühen Untersuchungszeitpunkt (AUC-ROC $0,97 \pm 0,02$). Für einen TLQ-Schwellwert von 7,0 lagen die Sensitivität bei 91% und die Spezifität bei 100% (negativer prädiktiver Wert 100%, positiv prädiktiver Wert 71%).

Schlussfolgerung

Die ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung kann thorakale Herde nicht-invasiv mit hoher diagnostischer Trennschärfe charakterisieren. Auch wenn in der Patientengruppe mit Malignomen eine signifikante zeitliche Zunahme der tumoralen FDG-Aufnahme messbar ist, wird durch die Zusatzinformation über die tumorale FDG-Kinetik die Genauigkeit der Dignitätsbeurteilung nicht erhöht.

Als neuer Parameter mit unerwartet hoher Trennschärfe wurde der in einer einzelnen statischen PET-Akquisition 30 min p.i. gemessene Tumor-Lungen-Quotient identifiziert. Dieser Parameter könnte bei der klinischen Entscheidungsfindung helfen und sollte in weiteren Studien prospektiv überprüft werden.

Summary

Dual time point ^{18}F -FDG PET Imaging for the evaluation of thoracic lesions

Introduction

The differentiation between inflammatory and malignant processes is a diagnostic challenge in solitary thoracic lesions. An important tool is the evaluation of tumoral glucose metabolism by means of ^{18}F -FDG PET. In some cases, however, false negative findings may occur in well differentiated tumours, as well as active inflammatory processes can cause false positive findings. Some studies reported differences in the kinetics of ^{18}F -FDG in lung cancers and inflammations.

In the present study, we investigated the uptake of ^{18}F -FDG into indeterminate thoracic lesions during a dual time point ^{18}F -FDG PET acquisition to identify parameters for the assessment of the benign or malignant nature of the tumour.

Materials and Methods

In the period from 1998 to 2004, a total of 54 patients (40 males, 14 females, mean age 60 years, 37-81 years) with an indeterminate thoracic lesion underwent dual time point ^{18}F -FDG PET acquisitions at 30 min (early) and 90 min (delayed) after injection of 250 MBq (183-293) ^{18}F -FDG.

^{18}F -FDG uptake into lesions was measured as the maximum standardised uptake value (SUV) and additionally as the ratio to the unaffected contralateral lung parenchyma. The final diagnosis was confirmed by pathology or clinical course and compared to the results of dual time point ^{18}F -FDG PET. Diagnostic test parameters (sensitivity, specificity) and areas under the receiver operating characteristic curves (AUC-ROC) were used to compare diagnostic performances.

Results

In 44 patients (33 men, 11 women) malignancy was confirmed (prevalence 82%), mostly non-small lung cancer (NSCLC). The tumoral SUV maximum in benign lesions increased by only 8 percent in average (early: 2.8 ± 1.1 ; delayed: 3.0 ± 1.6 ; $p < 0.05$), whereas a significant average increase of 39 percent was observed in malignancies (early: 7.9 ± 4.8 ; delayed: 10.5 ± 5.4 ; $p < 0.05$). Malignant lesions in 37 patients showed an increase in maximum SUV over time, whereas the maximum SUV decreased until the delayed acquisition in 7 cases.

In the same manner the TLQ of malignant lesions increased significantly (early: 18 ± 13 ; delayed: 32 ± 22 ; $p = 0.0006$) without a significant change in benign lesions (early: 5.1 ± 1.7 ; delayed: 6.7 ± 2.8 ; $p = 0.155$).

For the evaluation of thoracic lesions by means of SUV quantification, there was a tendency to higher discriminatory power for the delayed PET acquisition (AUC-ROC: early 0.92 ± 0.04 ; delayed 0.93 ± 0.03 ; $p > 0.5$). Using an SUV threshold of 3.5, sensitivity and specificity were 89% and 80% for the delayed acquisition, respectively. Additional information concerning the temporal changes of FDG uptake (e.g. absolute or relative difference) did not increase the discriminatory power. The highest accuracy of all kinds of analysis investigated was observed for the early measurement of the TLQ (AUC-ROC 0.97 ± 0.02). Using a TLQ of 7 as threshold, sensitivity and specificity were 91% and 100% percent respectively (negative predictive value 100%, positive predictive value 71%).

Conclusion

^{18}F -FDG PET allows for the non-invasive characterisation of thoracic lesions with high discriminatory power. Even if a significant temporal increase of tumoral FDG uptake can be measured in patients with malignancies, no gain in diagnostic performance is achieved by additional information obtained from tumoural FDG kinetics.

As a new parameter with unexpected high accuracy, the TLQ measured in a single static PET acquisition at 30 minutes p.i. was identified in this work. This parameter may help in clinical decision making and should be prospectively investigated by further studies.

2 Einführung

2.1 Lungenkrebs – eine häufige Erkrankung

Lungenkrebs ist in Deutschland sowohl bei Männern als auch bei Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. Etwa 35.000 jährliche Neuerkrankungen an Lungenkrebs entsprechen 14 % aller Krebsneuerkrankungen. Bei den Frauen macht der Lungenkrebs mittlerweile mit etwa 15.000 jährlichen Neuerkrankungen 7 % aller bösartigen Neubildungen aus. Wegen der nach wie vor schlechten Prognose fällt der Anteil des Lungenkrebses an allen Krebstodesfällen mit 26 % bei Männern (Rang 1) bzw. 12 % bei Frauen (Rang 3) noch deutlicher aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer und Frauen bei rund 69 Jahren und entspricht etwa dem mittleren Erkrankungsalter für alle Malignomarten (RKI: Krebs in Deutschland, 2010).

In über 90% der Fälle ist die Entstehung des Bronchialkarzinoms auf das Rauchen zurückzuführen, wodurch das Risiko etwa um den Faktor 14 zunimmt (Godtfredsen 2005).

Auch in den nächsten Jahrzehnten wird das Bronchialkarzinom wahrscheinlich die häufigste krebsbedingte Todesursache für Männer über 45 Jahre bleiben; der Frauenanteil wird aufgrund geänderter Rauchgewohnheiten deutlich zunehmen (Alberg 2007).

Klinisch manifestiert sich das Bronchialkarzinom zumeist durch unspezifische Symptome wie Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hämoptysen, Gewichtsverlust oder Heiserkeit. Weil die Tumoren häufig erst in fortgeschrittenen Stadien Symptome verursachen, werden sie meist zu spät für einen kurativen Therapieansatz entdeckt.

Für die Prognose und die Auswahl der Therapie eines Bronchialkarzinomes ist die Einteilung in nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) und kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) von besonderer Bedeutung. 80% der Bronchialkarzinome sind NSCLC, 20% SCLC. Das NSCLC kommt in verschiedenen histologischen Subtypen vor, insbesondere als Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom (jedes etwa in 30% der Fälle) oder als großzelliges Karzinom (10%). Die mittlere Überlebenszeit eines Patienten mit unbehandeltem NSCLC beträgt etwa 6 Monate, 2 Monate für einen Patienten mit einem SCLC (Silvestri 2007). Im fortgeschrittenen Stadium mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen haben die Patienten eine deutlich schlechtere Prognose, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt hier unter 25% (Alberg 2007).

Mit modernen Computer-Tomographen lassen sich wenige Millimeter durchmessende, asymptomatische Gewebeveränderungen in der Lunge nachweisen.

Kürzlich erst wurde veröffentlicht, dass ein Low-Dose-Screening-Protokoll die Anzahl der Krebstoten durch Bronchialkarzinom verringern kann (NationalLungScreeningTrialResearchTeam 2010).

Zur Beurteilung von CT-Untersuchungen werden hauptsächlich morphologische Kriterien herangezogen. Es gibt zwar eindeutige Kriterien für bösartige Veränderungen, dennoch kommen mehrere Differentialdiagnosen in Frage. Strukturveränderungen bei entzündlichen Veränderungen oder gutartigen Tumoren erschweren die eindeutige Abgrenzung bösartiger thorakaler Herde.

Beim Bronchialkarzinom bestehen die diagnostische Probleme der CT-Untersuchung neben der Charakterisierung von Lungenherden unklarer Dignität bei der Bestimmung des mediastinalen Lymphknotenstatus, dem Vitalitätsnachweis von vorbehandelten malignen Herden und dem Nachweis von Tumorrezidiven (Verschakelen 2004).

Heilung ist bei Lungenkarzinomen nur in frühen Stadien zu erreichen. Gerade deshalb ist der solitäre pulmonale Herd (SPN) eine große diagnostische Herausforderung. Der entscheidende Schritt ist die gezielte chirurgische Resektion dieses Herdes und stellt die wichtigste Möglichkeit eines kurativen Vorgehens dar. Allerdings zeigt sich in nahezu der Hälfte der Fälle bei der Resektion unklarer Lungenherde histologisch keine Malignität (Hoffmann 2000, van Tinteren 2002). Dies bedeutet in etwa 50% der Fälle einen möglicherweise unnötigen Eingriff, andererseits werden die übrigen Patienten von einer potentiell tödlichen Erkrankung geheilt.

Daher ist es eine besondere Herausforderung, gutartige von bösartigen Herden mit einer nicht-invasiven Methode zu differenzieren.

2.2 Nuklearmedizinische Untersuchung mit ^{18}F -FDG

Der ^{18}F -FDG-Stoffwechsel maligner Zellen

Maligne Tumoren zeigen in den meisten Fällen einen gegenüber dem Normalgewebe deutlich gesteigerten Glukosestoffwechsel, verursacht durch eine erhöhte Anzahl von Glukose-Transport-Proteinen (Flier 1987) sowie eine erhöhte Expression der Enzyme Hexokinase und Phosphofruktokinase (Monakhov 1978).

Der in Tumorzellen überhöhte Zuckerstoffwechsel wurde erstmals von Otto Warburg 1924 nachgewiesen (Warburg 1924). Diese Eigenschaft maligner Zellen kann durch Verwendung von mit Positronenstrahlern markierten Zuckerstoffwechselsubstraten

mittels der Positronenemissionstomographie (PET) dargestellt und für die klinische Diagnostik von Tumorerkrankungen genutzt werden. Hierzu wird das Glukoseanalogon ^{18}F -Fluoro-Desoxyglukose (^{18}F -FDG) verwendet.

^{18}F -FDG wird wie Glukose durch passiven Transport entlang eines Konzentrationsgradienten mithilfe von Glukosetransportproteinen (GLUTs) in die Zelle transportiert (Abb. 1). Dieser passive Transport durch die Zellmembran ist nach heutigem Wissensstand der limitierende Schritt im Glukosemetabolismus (Buerkle 2008).

Das aufgenommene ^{18}F -FDG wird durch das Enzym Hexokinase zu ^{18}F -FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Das negativ geladene ^{18}F -FDG-6-Phosphat kann im Gegensatz zu Glukose-6-Phosphat nicht weiter in der Glykolyse oder im Monophosphatweg verstoffwechselt werden (Gallagher 1978). Innerhalb der ersten Stunde nach Injektion zeigt sich keine wesentliche Dephosphorylierung (Gjedde 1987, Hawkins 1986).

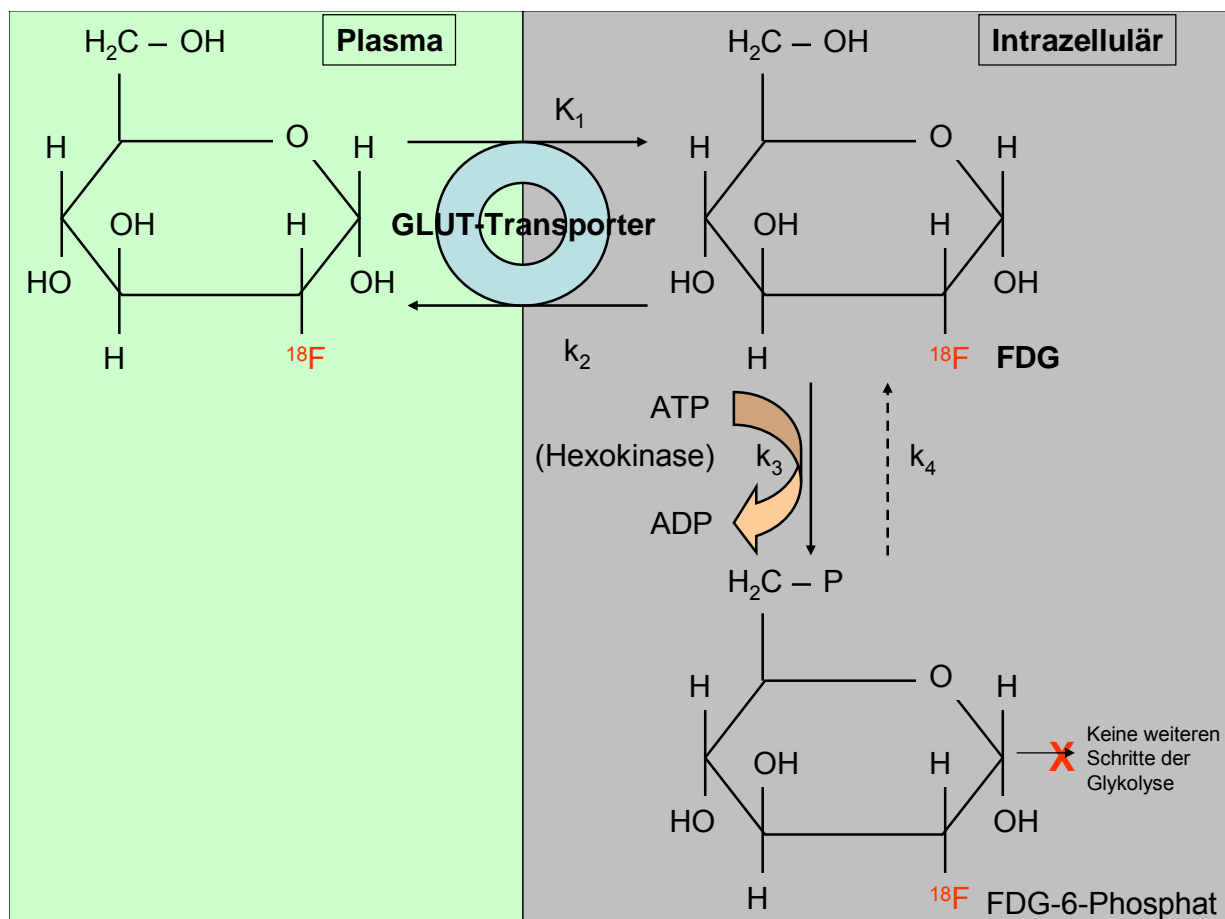


Abbildung 1: Drei-Kompartiment-Modell zum Aufnahmemechanismus von ^{18}F -FDG
 K_1 - K_4 = Transportkonstanten für ^{18}F -FDG

Die Dephosphorylierung von ^{18}F -FDG-6-Phosphat zu ^{18}F -FDG erfolgt mit Ausnahme der Leber in allen Organen und im Tumorgewebe sehr langsam. Es kommt dadurch nach intravenöser Injektion von ^{18}F -FDG in zuckerstoffwechselaktiven Geweben zu einer kontinuierlich steigenden intrazellulären Konzentration von ^{18}F -FDG-6-Phosphat (Trapping). So resultiert ein deutlicher Unterschied im Glukose-Aufnahmeverhalten zwischen dem Tumorgewebe (stark erhöhter Zuckerstoffumsatz) und den umgebenden Organen (geringer Glukoseumsatz).

Im Nüchternzustand zeigt nur das Gehirn eine intensive Aufnahme von ^{18}F -FDG. Nicht intrazellulär aufgenommenes ^{18}F -FDG wird rasch renal eliminiert. Deshalb zeigen zum Zeitpunkt der PET-Akquisition (>60 min nach Injektion) Gehirn, Niere und ableitende Harnwege die höchste Konzentration von ^{18}F -FDG (Abb. 2). Im postprandialen Zustand (hier herrscht ein hoher Insulinspiegel) kommt es dagegen zu einer deutlichen Aufnahme von ^{18}F -FDG in Myokard und Skelettmuskulatur. Zusätzliche Muskeltätigkeit führt zur verstärkten Aufnahme von ^{18}F -FDG in der Skelettmuskulatur (Büll 2001).

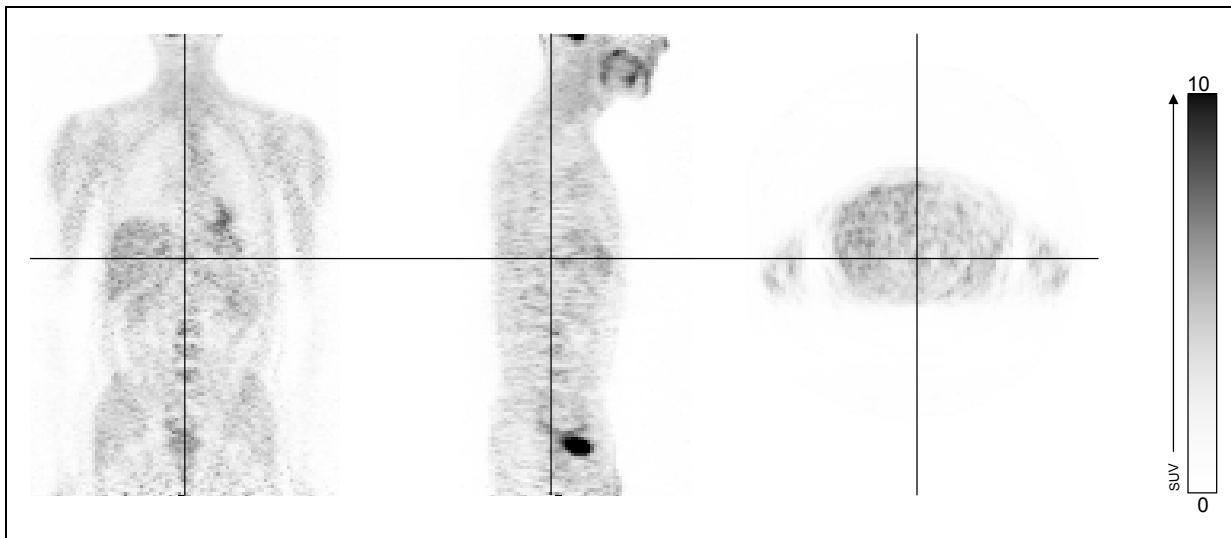


Abbildung 2: Physiologische Biodistribution von ^{18}F -FDG im Körper, PET-Bilder in koronaler, sagittaler und transversaler Schnittführung

Prinzip der PET-Messung

Für die PET eignen sich solche Radionuklide, die beim Zerfall Positronen aussenden (β^+ -Zerfall). ^{18}F ist ein kurzlebiges positronenstrahlendes Radioisotop des Elementes Fluor mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten. Es tritt im Gewebe nach kurzer Distanz (durchschnittlich ca. 2-3 mm) in Wechselwirkung mit einem Elektron. Dabei werden beide Teilchen vernichtet (Annihilation) und es entstehen zwei Photonen mit einer

Energie von jeweils 511 keV, die sich in einem Winkel von 180° voneinander fortbewegen (Vernichtungsstrahlung).

Trifft diese Vernichtungsstrahlung gleichzeitig an zwei Stellen des Detektorrings im PET-Scanner auf (Koinzidenz-Messung), ermöglicht das den Nachweis des Positronenzerfalls und eine Lokalisation der Positronenemission über die Verbindungslinie der Detektoren (elektronische Kollimation).

Aus einer Vielzahl solcher Ereignisse kann ein Schnittbild rekonstruiert und die dreidimensionale Radioaktivitätsverteilung quantitativ gemessen werden. Zur Korrektur der Strahlungsschwächung und der Streueffekte erfolgt eine Transmissionsmessung mit einer externen Quelle. Abbildung 3 stellt die Bildgebung einer Transmissionsmessung und die bereits schwächungskorrigierte Emissionsaufnahme dar.

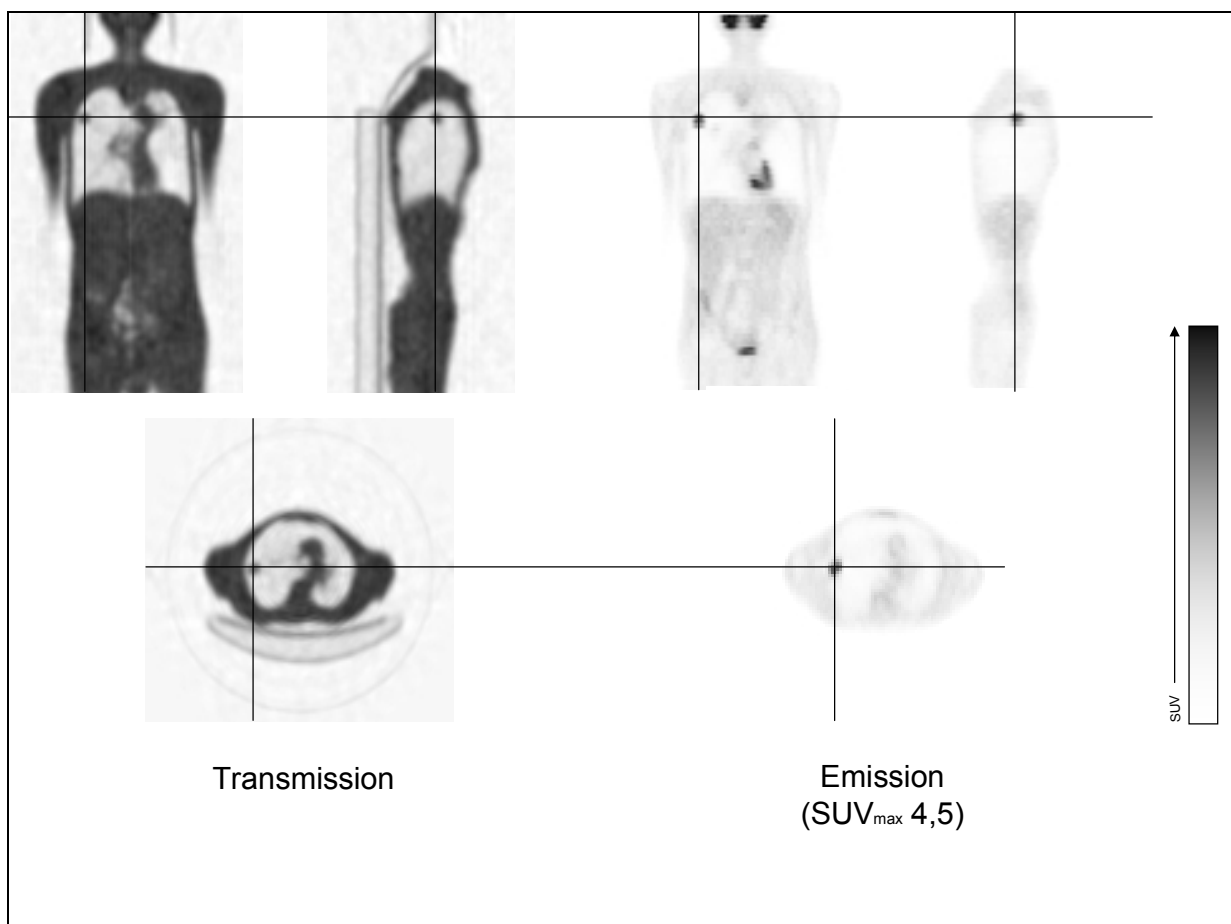


Abbildung 3: Transmissionsaufnahme (links) und schwächungskorrigierte PET-Aufnahme 90 min nach ^{18}F -FDG-Injektion (rechts) bei einem Patienten mit einem solitären pulmonalen Rundherd. Darstellung in koronaler, sagittaler und transversaler Schnittführung.

Wie jede Diagnostik mit ionisierender Strahlung ist die ^{18}F -FDG-PET mit einer Strahlenexposition verbunden. Die effektive Dosis nach intravenöser Injektion von ^{18}F -FDG beträgt $2,0 \times 10^{-2} \text{ mSv/MBq}$ (5 mSv bei 250 MBq). Die höchste Organdosis erhält dabei die Harnblase ($1,7 \times 10^{-1} \text{ mGy/MBq}$; 42,5 mGy bei 250 MBq) (Büll, 2001).

SUV-Quantifizierung

Bei der ^{18}F -FDG-PET entspricht das Messsignal dem regionalen Glukosestoffwechsel. Ziel der Berechnung des „Standardized Uptake Value“ (SUV) ist es, die in der PET gemessene Zählrate zu einem zwischen verschiedenen Patienten vergleichbaren Wert umzurechnen. Das Verhältnis der beobachteten Aktivitätskonzentration im PET-Bild gegenüber einer hypothetischen Gleichverteilung der insgesamt applizierten Aktivität in der bekannten Körpermasse des Patienten wird durch den SUV ausgedrückt. Der SUV kann als robuste semiquantitative, nicht-invasive und beobachter-unabhängige Messmethode des Glukosestoffwechsels im Körper gelten (Boellaard 2004). Mithilfe der Messung des tumoralen SUV-Maximums wird eine Untersuchung reproduzierbar und untersucherunabhängig (Weber 1999).

Klinische Anwendungen der ^{18}F -FDG-PET

Der Einsatz der ^{18}F -FDG PET betraf in der Anfangszeit während der 1980er Jahre in der Mehrzahl kardiologische und neurologische Fragestellungen. In den letzten Jahren hat sich das Bild der Indikationen für die PET jedoch deutlich gewandelt. Heute machen onkologische Fragestellungen weltweit ca. 86% der klinischen Anwendungen der PET aus (Kotzerke 2010).

^{18}F -FDG wird von bösartigen Tumoren mit gesteigertem Zuckerstoffwechsel angereichert (metabolic trapping). Daher eignet sich ^{18}F -FDG-PET zur Diagnose, Ausbreitungsdiagnostik und Verlaufsbeobachtung (Kontrolle des therapeutischen Ansprechens, Nachweis von Rezidiven) in der Onkologie (Rohren 2004). Es ist ein genaues, nicht-invasives Untersuchungsverfahren für die Dignitätsbeurteilung unklarer Lungenherde mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von etwa 78% (Hellwig 2009).

Die ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung ist als eine wesentliche Untersuchung in die Leitlinien zum Staging des Bronchialkarzinoms übernommen worden (Goeckenjan 2010). Zur neurologischen Funktionsuntersuchung kann die ^{18}F -FDG PET ebenfalls beitragen. So lässt sich die Glukose-Stoffwechselaktivität (Aktivierung) des Gehirns in der PET-

Untersuchung abbilden. Höhere ^{18}F -FDG-Anreicherung (höhere Stoffwechselaktivität, höhere Glukoseutilisation) in einem Hirnareal lässt auf höhere neuronale Aktivität schließen. Häufiger wird ^{18}F -FDG eingesetzt, um die Stoffwechselaktivität des Gehirns zu beurteilen, zum Beispiel bei Verdacht auf Epilepsie (Muzik 2005, Ollenberger 2005, Weitemeyer 2005), Demenz (Döbert 2005, Sakamoto 2005), oder zur Diagnostik bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen (Younes-Mhenni 2004).

Im Bereich der Kardiologie kann die ^{18}F -FDG-PET über die Darstellung eines erhaltenen Zuckerstoffwechsels in chronisch minderperfundiertem Myokard zum Nachweis vitaler Bereiche innerhalb des Herzmuskels herangezogen werden („Hibernating myocardium“) (Morita 2005, Schelbert 1987, Schwaiger 1987).

Darüberhinaus existieren noch viele weitere Tracer mit Positronenstrahlern für die PET mit individuell sehr unterschiedlichen Utilisationswegen, zum Beispiel ^{18}F -FLT (Darstellung der Proliferation und DNA-Synthese), ^{15}O -H₂O und ^{13}N -NH₃ (Darstellung der Perfusion zur myokardialen Ischämiediagnostik), ^{11}C -Raclopride (postsynaptischer Dopamin-Rezeptor-Agonist zur Statuserhebung bei Parkinsonsyndromen oder Chorea Huntington), Ga-68-DOTATOC (Somatostatin-Rezeptoren bei neuroendokrinen Tumoren) oder im Rahmen der Amyloid-Bildgebung mittels C-11-PiB bei M. Alzheimer (Brooks 2010).

2.3 ^{18}F -FDG-Kinetik in malignen Lungentumoren

Die Kinetik der Aufnahme von ^{18}F -FDG ist als mögliches differentialdiagnostisches Merkmal (Sugawara 1999) von besonderem Interesse.

Hamberg et al. zeigten, dass die Tumorkonzentration von ^{18}F -FDG frühestens nach 120 Minuten post injectionem ein Plateau erreicht (Hamberg 1994).

Speziell bei Lungentumoren kann das Maximum der ^{18}F -FDG-Anreicherung bei etwa 4-6 Stunden post injectionem liegen (Hamberg 1994, Lowe 1995). Dies bedeutet, dass die Menge des aufgenommenen Tracers in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt variieren kann. In anderen Arbeiten wurde gezeigt, dass das Tumor/Background-Verhältnis bei Bronchialkarzinomen kontinuierlich bis drei Stunden post injectionem, bei anderen Tumorentitäten zum Teil noch darüber hinaus ansteigen kann (Brink 2002, Kubota 2001).

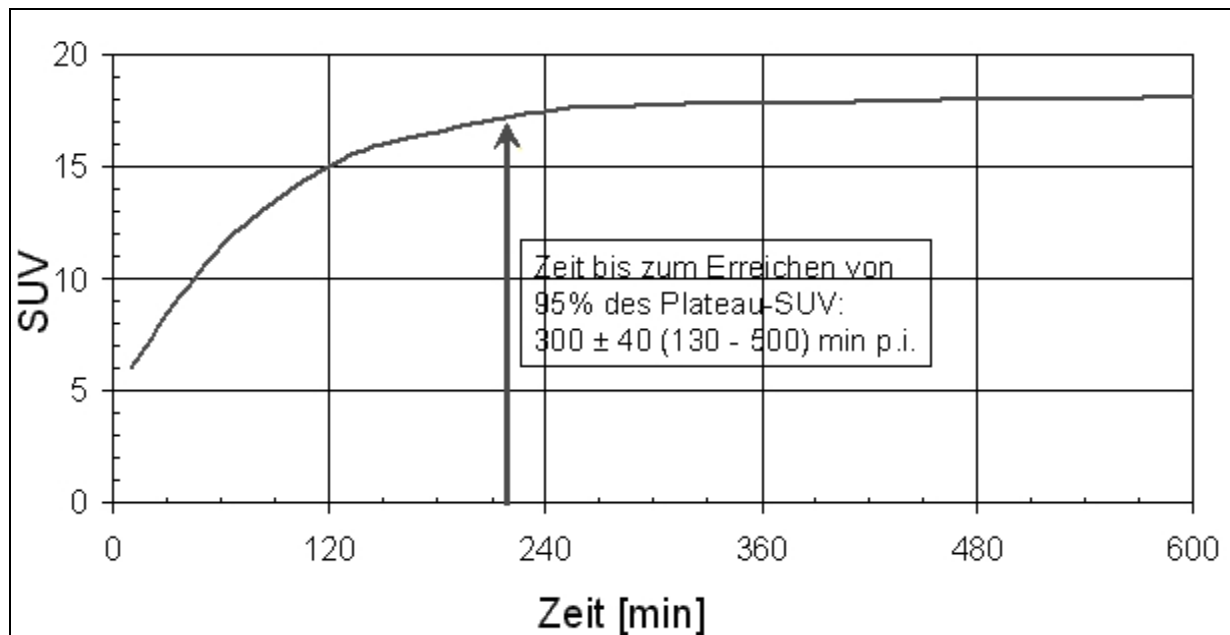


Abbildung 4: ^{18}F -FDG-Kinetik bösartiger Lungentumoren, modifiziert nach Hamberg et al.

2.4 ^{18}F -FDG-Aufnahme in entzündlichem Gewebe

Entzündliche Prozesse können eine erhöhte Aufnahme von ^{18}F -FDG aufweisen (Ichiya 1996). In vitro konnte gezeigt werden, dass sowohl Granulozyten (Osman 1992) als auch Lymphozyten, Makrophagen (Kubota 1992) und Granulationsgewebe den Tracer vermehrt aufnehmen können.

Eine erhöhte ^{18}F -FDG-Aufnahme zeigte sich bei granulomatösen Entzündungen wie der Tuberkulose und der Sarkoidose (Knopp 1994). Nicht nur bakterielle Entzündungen, sondern auch Mykosen und Autoimmun-Erkrankungen führen zu einer gesteigerten ^{18}F -FDG-Aufnahme (Cook 1999).

Weitere Beispiele aus dem Bereich der Orthopädie und Unfallchirurgie sind die Osteomyelitis und die septische Prothesenlockerung (Alavi 2002, Bakheet 2000, El-Haddad 2004, Jones 2004, Rao 2004, Sugawara 1998). Auch hier ist eine deutlich gesteigerte ^{18}F -FDG-Aufnahme zu registrieren und erschwert dementsprechend die Abgrenzung zu bösartigen Prozessen.

Die meisten bösartigen Tumoren zeigen im Schnitt 2 Stunden post injectionem eine deutlich höhere ^{18}F -FDG-Aufnahme als eine Stunde post injectionem (Kubota 2001), während gutartige Herde bereits 30 Minuten post injectionem ihr ^{18}F -FDG-Aufnahmemaximum aufweisen (Lodge 1999). Daher erwartet man von einer mehrzeitigen PET-Messung der ^{18}F -FDG-Aufnahme eine höhere Treffsicherheit als bei der üblichen einzeitigen PET-Akquisition.

2.5 Fragestellung

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

- Welches ^{18}F -FDG-Anreicherungsverhalten besitzen thorakale Herde unklarer Dignität in der zweizeitigen PET-Untersuchung?
- Gibt es eine Differenz zwischen dem frühen und dem späten SUV-Maximum? Nimmt es in charakteristischer Weise zu oder ab für benigne bzw. maligne thorakale Herde?
- Eignet sich diese Information für die Dignitätsbeurteilung des thorakalen Herdes?
- Kann die zweizeitige ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung mit frühen und späten SUV-Messungen die diagnostische Aussagekraft verbessern?
- Trägt die Berechnung des frühen oder späten Tumor-Lungen-Quotienten zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft bei?

3 Methodik

3.1 Patientenselektion

In den Jahren 1998 bis 2004 wurden von der Medizinischen Universitätsklinik V – Pneumologie – (Direktor: Prof. Dr. Sybrecht) zur ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung insgesamt 56 Patienten mit thorakalen Veränderungen an die Klinik für Nuklearmedizin (Direktor Prof. Dr. Dr. Kirsch) überwiesen, die in die vorliegende Analyse einbezogen werden konnten. Primär ausgeschlossen wurden floride Entzündungen (z.B. Pneumonien, Fibrosen) sowie Patienten mit primär extrathorakalem Malignomhinweis.

Sofern logistisch möglich erfolgte zusätzlich zur üblichen späten eine frühe PET-Akquisition des Thorax. Hieraus entstand keine zusätzliche Strahlenexposition. Jeder Patient wurde ausführlich über Sinn und Zweck der Untersuchung aufgeklärt, ebenso über den genauen Ablauf und das Verhalten während der Untersuchung.

Zunächst wurden in die Untersuchung 56 Patienten primär eingeschlossen. Eine Patientin entzog sich aufgrund der Ablehnung der weiteren ärztlichen Versorgung der Diagnostik und musste sekundär von der Analyse ausgeschlossen werden. Ein weiterer Patient verstarb zeitnah. Hier war keine histologische Diagnosesicherung möglich, so dass der Patient von der weiteren Analyse sekundär ausgeschlossen werden musste.

Die auswertbare Patientenpopulation bestand somit aus 54 Patienten (40 Männer, 14 Frauen) im Alter von 60 ± 10 (37-81) Jahren.

3.2 ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung

Vor der Untersuchung blieben die Patienten ab dem Vorabend nüchtern (Fastenzeit von mindestens 12 Stunden), kalorienfreie Getränke waren erlaubt.

Unmittelbar vor der Injektion des Radiopharmakons ^{18}F -Fluoro-Desoxyglukose wurde kontrolliert, dass die Blutglukosekonzentration unter 150 mg/dl lag. Dazu wurde ein Glucometer-Messgerät (Fa. Bayer® Ascensia Contour-Set) verwendet. Bei erhöhtem Blutzuckerspiegel wurde Insulin angepasst appliziert. Insgesamt musste bei 5 Patienten vor der Untersuchung Insulin appliziert werden, eine zweite Blutzuckermessung im Mittel 25 Minuten nach Insulin-Applikation zeigte dann einen adäquaten Blutzuckerspiegel unter 150 mg/dl. Die Gabe des ^{18}F -FDG erfolgte in diesen Fällen mindestens eine Stunde nach der Insulininjektion.

Zur Korrektur von Strahlungsabschwächung und Streueffekten erfolgte vor der Injektion des Radiopharmakons eine Transmissionsmessung mittels einer Einzelphotonen-Quelle mit 614 MBq Cs-137 (kalte Transmission).

Daraufhin wurden jeweils 250 MBq (183-293 MBq) ^{18}F -Fluoro-Desoxyglucose (aus dem Forschungszentrum Karlsruhe, Deutschland, oder von der Firma f-con, Rendsburg, Deutschland) als intravenöser Bolus appliziert. Die Herstellung des ^{18}F -FDG erfolgte gemäß der Methode nach Hamacher (Hamacher 1986).

Durch Infusion von 500 ml einer isotonischen Elektrolytlösung und intravenöser Gabe von 20 mg Furosemid wurde die Ausscheidung des renal eliminierten Anteils des ^{18}F -FDG beschleunigt.

In der Wartezeit zwischen ^{18}F -FDG-Injektion und Aufnahmebeginn wurde der Patient instruiert, sich wenig zu bewegen und nicht sprechen, um die Aufnahme von ^{18}F -FDG in die Muskulatur möglichst gering zu halten. Unmittelbar vor Aufnahmebeginn sollte der Patient die Harnblase entleeren, um Überstrahlungsartefakte durch ausgeschiedenes ^{18}F -FDG in der Harnblase sowie Bewegungsartefakte bei Harndrang zu vermeiden. Etwa 5 Minuten vor dem geplanten Aufnahmebeginn wurde der Patient im PET-Scanner in Rückenlage gelagert. Die Arme lagen dabei seitlich neben dem Körper.

Die erste, frühe Messung wurde durchschnittlich 30 Minuten (20-38) p.i. durchgeführt. Sie erfolgte in einer Bettposition (axiale Feldgröße 15 cm) über der Tumorregion, die in Kenntnis der Röntgenaufnahme oder CT-Aufnahme des Thorax nach vorheriger anatomischer Orientierung durchgeführt wurde.

Die zweite, späte Messung erfolgte im Durchschnitt 90 Minuten (83-108) p.i. in kaudokranieler Richtung von den proximalen Femora bis zur Schädelbasis als Ganzkörper-Aufnahme (6-8 Bettpositionen).

Verwendet wurde bei beiden Messungen ein PET-Scanner der Firma Siemens (ECAT ART, Siemens-CTI, Erlangen). Pro Bettposition wurde über eine Scandauer von 10 Minuten gemessen.

3.2.2 Bildrekonstruktion

Die Messdaten der 1. und 2. Messzeitpunkt wurden nach Korrektur zufälliger Koinzidenzen, von Totzeit-, Halbwertszeit-, Schwächungs- und Streukorrektur mittels iterativer Bildrekonstruktion nach dem OSEM-Algorithmus (Hudson 1994) in einen dreidimensionalen Bilddatensatz der Radioaktivitätsverteilung umgerechnet. Dazu

wurden die vom Gerätehersteller implementierten Algorithmen verwendet (Version ECAT 7.1). Die Schichtdicke der mit zwei Iterationen und 8 Subsets rekonstruierten Bilder betrug 5,15 mm. Die Auflösung in den rekonstruierten Bildern lag bei 8 mm Halbwertsbreite (Bailey 1997).

3.2.3 Bildanalyse

Die rekonstruierten PET-Bilder jedes Patienten wurden in transaxialer, koronaler und sagittaler Schnittführung dokumentiert und als Projektionen der maximalen Intensität („Maximum Intensity Projections“, MIP) dargestellt. Ihre qualitative Befundung erfolgte im Konsens zweier erfahrener Nuklearmediziner in Kenntnis des Röntgenbefundes.

Zur semiquantitativen Auswertung wurde die Radioaktivitätskonzentration im thorakalen Herd regionengestützt gemessen. Dazu wurden „Regions of interest“ (ROIs) definiert, deren Durchmesser nicht unter 1,5 cm lag und die entweder den in den PET-Bildern sichtbaren Herd oder in Zusammenschau mit den CT-Bildern die interessierende Position eingrenzten. Die visuelle Befundung und Quantifizierung der ^{18}F -FDG-Aufnahme erfolgte mit der Standardsoftware des Geräteherstellers (ECAT Version 7.2).

Mithilfe der 50%-Isokonturenmethode wurde der „Standardized Uptake Value“ (SUV) bestimmt. Mit ihm war eine standardisierte semiquantitative Abschätzung des Tumorstoffwechsels möglich, basierend auf der relativen Radioaktivität in der Läsion und bezogen auf die injizierte Aktivität und das Körpergewicht. Diese Berechnung erfolgte mittels der Standard-Geräte-Software anhand der statischen Emissionsaufnahmen zum frühen und späten Messzeitpunkt. Es wurde der frühe und der späte SUV bestimmt, zusätzlich die prozentuale Differenz zwischen dem späten und dem frühen SUV sowie die absolute Differenz zwischen dem frühen und dem späten SUV ($\text{SUV}_{\text{spät}} - \text{SUV}_{\text{früh}}$).

3.2.4 Tumor-Lungen-Quotient (TLQ)

Im kontralateralen, gesunden Lungenanteil wurde bei allen Patienten eine volumengleiche ROI definiert, deren Position im Transversalschnitt auf Höhe des tumoralen SUV-Maximums lag (Paquet 2004). Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der SUV-Mittelwerte der frühen und späten Messung von gesundem Lungenparenchym, um den Tumor-Lungen-Quotienten (TLQ) zu berechnen.

Der TLQ bezeichnet den Quotienten der maximalen Aktivitätskonzentration im Tumor im Verhältnis zur mittleren Aktivitätskonzentration im normalen Lungengewebe.

Es wurde der frühe und der späte TLQ bestimmt, zusätzlich die prozentuale Differenz zwischen dem späten und dem frühen TLQ sowie die absolute Differenz zwischen dem frühen und dem späten TLQ ($TLQ_{\text{spät}} - TLQ_{\text{früh}}$). So sollten charakteristische Unterschiede im zeitlichen Verlauf des TLQ zwischen beiden Messzeitpunkten beurteilt werden.

3.3 Diagnosesicherung

Die diagnostische Abklärung der thorakalen Veränderungen erfolgte nach den deutschen Empfehlungen (Baum 2004, Thomas 2000). Bei allen Patienten wurde eine histopathologische Diagnosesicherung durch Bronchoskopie, perthorakale Punktion, ggf. Mediastinoskopie oder diagnostische Thorakotomie angestrebt. War diese nicht zu erreichen, wurde der zytologische Malignitätsnachweis akzeptiert. Als gutartig wurden zunächst nur Herde eingestuft, die histopathologisch verifiziert werden konnten. Bei Patienten ohne histopathologischen Ausschluss eines Malignoms erfolgte eine Verlaufsbeurteilung durch wiederholte Bildgebung in einem Intervall über mindestens 2 Jahre. Bei tuberkulösen Herden wurde zur Diagnosesicherung der Erregernachweis akzeptiert (Baum 2004, Thomas 2000).

3.4 Statistische Auswertung

Zahlenwerte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, sofern nicht anders angegeben.

Die Ergebnisse wurden in Vierfeldertafeln zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität sowie ihres positiven prädiktiven und negativen prädiktiven Wertes zusammengestellt (Tabelle 1).

Die Ermittlung von Sensitivitäten und Spezifitäten bei verschiedenen hypothetischen Schwellwerten von SUV-Maxima bzw. TLQs ermöglichte die Berechnung von Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven (Griner 1981).

Der Vergleich von SUV-Maxima bzw. TLQs in malignen und benignen Herden zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten erfolgte mithilfe des t-Testes für verbundene bzw. unverbundene Stichproben.

Parameter	Definition
Sensitivität (Sens)	$\frac{RP}{RP + FN}$
Spezifität (Spez)	$\frac{RN}{RN + FP}$
diagnostische Genauigkeit („Accuracy“)	$\frac{RP + RN}{RP + FN + RN + FP}$
positiver prädiktiver Wert (PPV)	$\frac{RP}{RP + FP}$
negativer prädiktiver Wert (NPV)	$\frac{RN}{RN + FN}$

Tabelle 1: Berechnung der diagnostischen Testparameter

RP: Anzahl richtig positiver Fälle, RN: richtig negative, FP: falsch positive, FN: falsch negative.

Proportionen wurden mit einem 95%-Konfidenzintervall mittels der Näherungsmethode berechnet. Wahrscheinlichkeitsniveaus (p-Werte) unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. Die statistischen Berechnungen erfolgten mittels des Programmpaketes SPSS® in der Version 11.0 (SPSS® Inc., Chicago, IL, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Erkrankungshäufigkeiten im Patientenkollektiv

Bei den 54 analysierbaren Patienten lag in 44 Fällen ein Malignom (40 NSCLC, 2 SCLC, ein Thymom sowie ein Mesotheliom) vor (Malignomprävalenz 82%).

Bei 40 Patienten konnte durch Bronchoskopie, perthorakale Punktion oder diagnostische Thorakotomie die Diagnose histologisch gesichert werden. Davon erwiesen sich 4 histologische Präparate als benigne, 36 waren maligne. In 9 Fällen wurde eine zytologische Untersuchung durchgeführt, davon zeigten sich 2 gutartige und 7 bösartige Veränderungen. Bei 5 Patienten erfolgten Verlaufskontrollen mittels serieller Bildgebung.

Diagnosesicherung	Dignität (Anzahl Patienten)		Anteil in %
	Benigne	Maligne	
Histologie	4	36	74%
Zytologie	2	7	17%
Verlaufsbeobachtung	4	1	9%
Gesamt	10	44	100%

Tabelle 2: Art der Diagnosesicherung und Prävalenz maligner Herde

Diagnose		Häufigkeit (m/w)		Prozent (%)
Maligne				
NSCLC	Adeno-Ca	10	(7/3)	18,5
	Bronchiolo-Alveolarzell-Ca	3	(1/2)	5,6
	NSCLC, nicht weiter differenziert	4	(4/0)	7,5
	Plattenepithel-Ca	23	(19/4)	42,6
SCLC		2	(0/2)	3,7
Sonstige	Thymom	1	(1/0)	1,9
	Mesotheliom mediastinal	1	(1/0)	1,9
Benigne				
Postentzündlich		10	(7/3)	18,6
Total		54	(40/14)	100,0

Tabelle 3: Verteilung der histologischen Subtypen thorakaler Herde

4.2 Fallbeispiele

Abbildung 5 zeigt ein Plattenepithelkarzinom am kaudalen linken Hilus in einer pulmonalen Masse mit kontralateraler pulmonaler Metastasierung. Es handelt sich hier um einen zum Untersuchungszeitpunkt 64 Jahre alten männlichen Patienten. In beiden Messungen konnte eine deutlich erhöhte ^{18}F -FDG-Aufnahme (SUV_{max} früh/spät 15,8/21,4) beobachtet werden. Bei einem ungefähren Durchmesser von 4 cm handelt es sich hier um einen thorakalen Masse-Herd-Typ. Die Verdachtsdiagnose wurde histopathologisch gesichert.

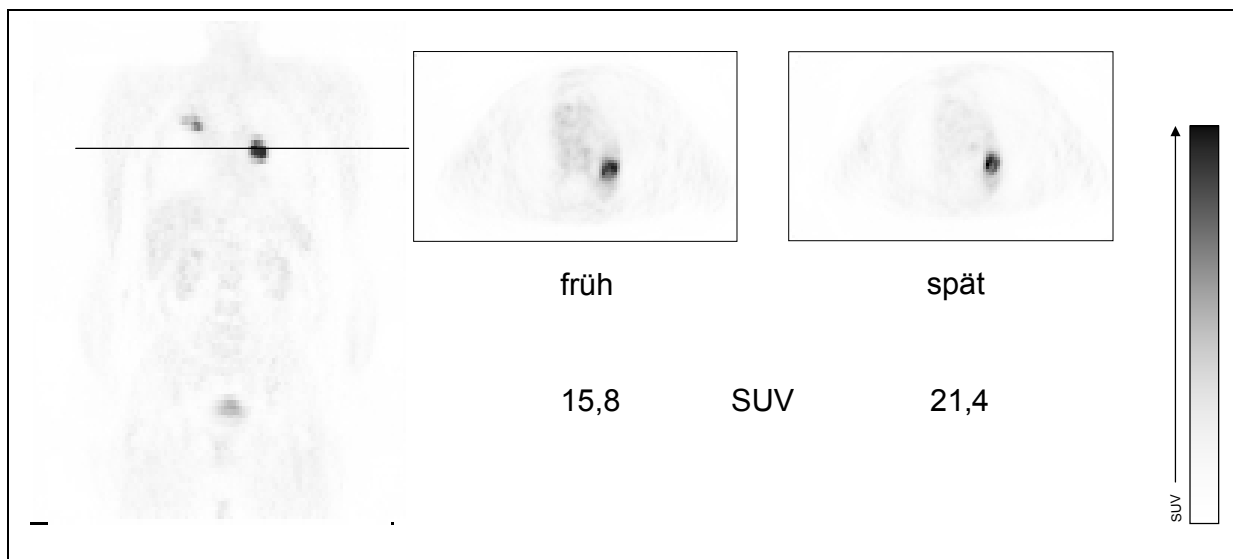


Abbildung 5: Plattenepithelkarzinom massiven Typs mit kontralateraler Metastasenbildung in der frühen und späten Messung

Abbildung 6 stellt die PET einer postentzündlichen Veränderung dar. Der zum Untersuchungszeitpunkt 62 jährige männliche Patient leidet an einer chronisch obstruktiven Lunkenerkrankung mit rezidivierenden Infekten. Er berichtete über seit mehreren Wochen zunehmende Dyspnoe. Die PET zeigt das Korrelat einer entzündlich bedingten Lymphknotenschwellung im rechten Hauptbronchusareal mit einem Durchmesser von 2 cm. Es wurde in der frühen Messung ein SUV-Maximum von 4,2, in der späten von 3,3 gemessen. In der histopathologischen Untersuchung konnte kein Tumorgewebe nachgewiesen werden. Entsprechend der entzündlichen Genese zeigt sich hier eine Aktivitätsanreicherung von ^{18}F -FDG in der frühen Messung mit Abfall des SUV-Maximums in der späten Messung.

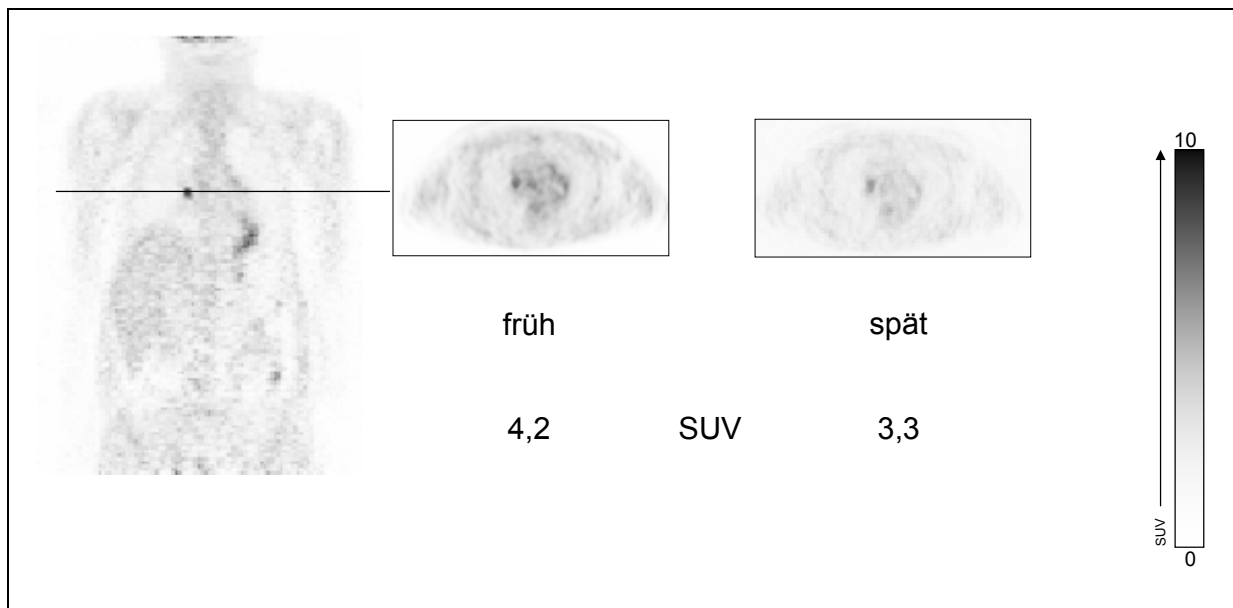


Abbildung 6: Postentzündliche Veränderung in der frühen und späten Messung

4.3 Frühe und späte SUV-Quantifizierung

4.3.1 Frühe und späte tumorale SUV-Maxima in thorakalen Herden

Tabelle 4 zeigt die SUV-Maxima für maligne und benigne thorakale Herde. Im Vergleich zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten zeigte sich bei den malignen Herden eine signifikante Zunahme des mittleren SUV-Maximums (30 min p.i. 7,9; 90 min p.i. 10,5; $p < 0,05$), jedoch nicht bei den benignen Herden (30 min p.i. 2,8; 90 min p.i. 3,0; $p = 0,59$).

Dignität	Anzahl	Zeitpunkt	SUV _{max} [MW ± SD (Min – Max)]	Änderung des SUV _{max} [MW ± SD (Min – Max)]
Maligne Herde				
NSCLC	40	30 min p.i.	8,1±4,9 (1,9 – 26,7)	40±43% (-32 – 147%)
		90 min p.i.	10,8±5,5 (1,7 – 27)	
SCLC	2	30 min p.i.	7,5±3,5 (5 – 10)	32±13% (22 – 41%)
		90 min p.i.	9,7±3,6 (7,1 – 12,2)	
Thymom	1	30 min p.i.	2,4	11%
		90 min p.i.	2,6	
Mesotheliom	1	30 min p.i.	6,3	40%
		90 min p.i.	8,9	
Maligne total	44	30 min p.i.	7,9±4,8 (1,9 – 26,7)	39±41% (-32 – 147%)
		90 min p.i.	10,5±5,4 (1,75 – 27,8)	
Benigne Herde				
Postentzündlich	10	30 min p.i.	2,8±1,1 (1,3 – 4,2)	8±37% (-45 bis 72%)
		90 min p.i.	3,0±1,6 (1,4 – 5,9)	

Tabelle 4: Tumorales SUV-Maximum maligner und benigner thorakaler Herde sowie prozentuale Veränderungen der späten SUV-Maxima im Vergleich mit den SUV-Maxima der frühen Messung

Der stärkste prozentuale Abfall (45%) des SUV-Maximums zur späten Messung wurde bei einer postentzündlichen Veränderung gemessen. Die maximale prozentuale Zunahme des späten SUV-Maximums im Vergleich zur frühen Messung (SUV_{max} früh 3,3; spät 8,3; +147%) wurde bei einem zytologisch gesicherten wenig differenzierten Plattenepithelkarzinom (pT1N0M0) beobachtet.

In den Untergruppen der NSCLC besaß das Adenokarzinom mit $63\pm34\%$ den höchsten prozentualen Zuwachs des späten SUV-Maximum, gefolgt von den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen mit $56\pm63\%$. Die bronchioloalveolären Karzinome waren deutlich im unteren Viertel der malignen Herde mit einem Zuwachs von lediglich $13\pm33\%$ gelegen.

Die mittlere prozentuale Veränderung der frühen zur späten ^{18}F -FDG-Aufnahme liegt mit einer Zunahme von rund 8% bei benignen Herden signifikant ($p<0,05$) unter der malignen Herde mit einer Zunahme von 39% (Tab. 4).

Abbildung 7 zeigt den Mittelwert des frühen und des späten SUV-Maximums sowie die Auftragung dessen prozentualer Abweichung für benigne und maligne Lungenherde.

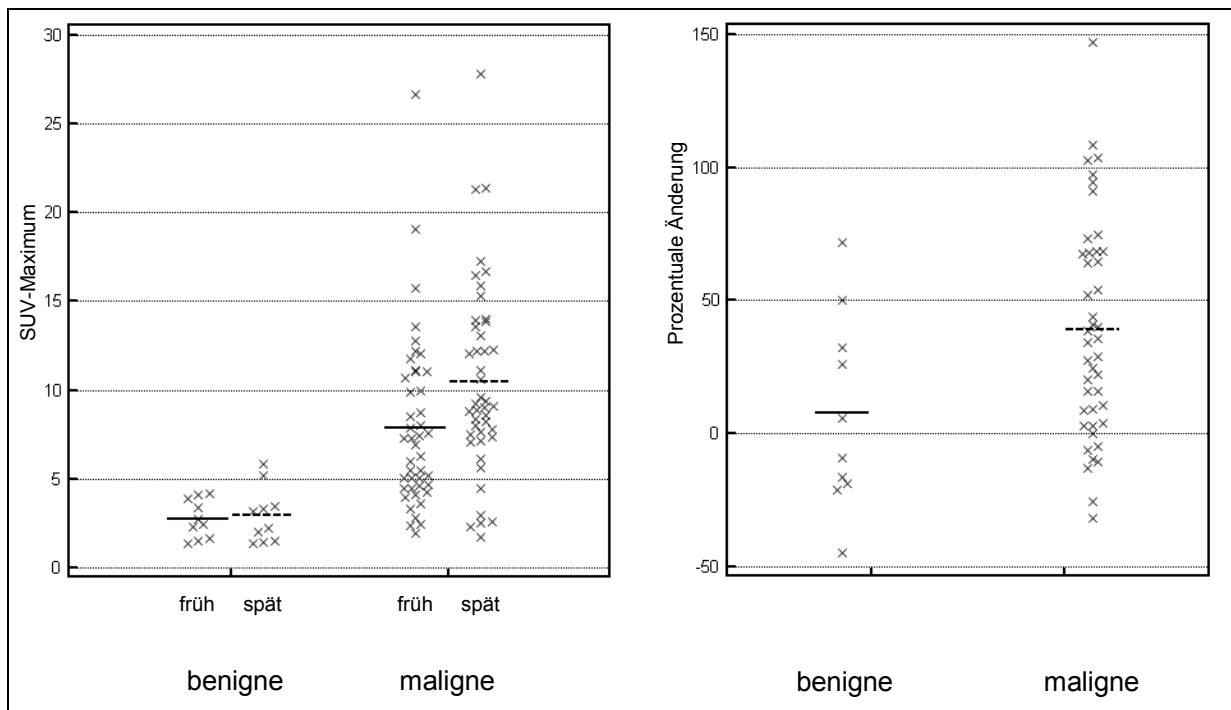


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf des Mittelwertes des tumoralen SUV-Maximums früh (30 min p.i.) und spät (90 min p.i.), aufgeteilt in benigne und maligne Herde und Auftragung der prozentualen Änderung frühe/späte Messung des SUV_{max}

Kein Malignom wies ein tumorales SUV-Maximum von weniger als 1,66 bzw. 1,39 (frühe/späte Messung) auf. Ab einem SUV-Maximum von 4,29 und 7,19 (frühe und späte Messung) waren ausschließlich maligne thorakale Herde vorhanden.

Zwischen einem frühen SUV-Maximum von 1,93 und 2,74 finden sich ebenso wie zwischen einem späten SUV-Maximum von 1,75 und 1,52 sowohl benigne als auch maligne Herde. Aufgrund überlappender Häufigkeitsverteilungen der SUV-Maxima benignen und malignen Herde konnte hier kein eindeutiger SUV-Schwellwert

beobachtet werden. Dies gilt ganz besonders für die prozentuale Änderung des SUV-Maximums im zeitlichen Verlauf.

In der Subgruppe der Patienten, deren spät gemessene tumorale SUV-Maxima im Überlappungsbereich zwischen 1,75 und 5,78 lagen, konnte man im zeitlichen Verlauf bei malignen Herden (n=7) eine mittlere Abnahme (!) um -5% beobachten, während die entzündlichen Herde (n=7) dieser Subgruppe eine Zunahme (!) um im Mittel 19% zeigten. Somit beobachtet man in diesem diagnostisch besonders herausfordernden Indifferenzbereich gerade nicht das hypothetisierte Verhalten der tumoralen FDG-Kinetik.

4.3.2 Die ^{18}F -FDG-Anreicherung im kontralateralen gesunden Lungenparenchym

Der SUV-Mittelwert des kontralateralen, gesunden Lungenparenchyms betrug bei allen 54 Patienten unabhängig von der Dignität des suspekten thorakalen Herdes $0,5 \pm 0,2$ in der frühen und $0,4 \pm 0,1$ in der späten Messung. Dies entspricht einem signifikanten Abfall im zeitlichen Verlauf um 18% ($p < 0,05$).

44 Patienten zeigten eine Verringerung des späten SUV-Mittelwertes im kontralateralen gesunden Lungenparenchym im Vergleich zum frühen SUV-Mittelwert um $25 \pm 14\%$. Bei einem Patienten zeigte sich keine Veränderung des SUV-Mittelwertes im Verlauf, bei 9 Patienten nahm der SUV-Mittelwert in der späten Messung um $15 \pm 12\%$ zu. Bei diesen Patienten waren die Herde bis auf ein postentzündliches Geschehen maligne.

4.4 Früher und später Tumor-Lungen-Quotient (TLQ)

Tabelle 5 zeigt die Tumor-Lungen-Quotienten für maligne und benigne thorakale Herde. In malignen thorakalen Herden wurde als geringster TLQ 7,8 beobachtet, während der höchste TLQ 74 betrug (18 ± 13). Demgegenüber zeigten benigne Herde einen niedrigsten TLQ von 2,5 und einen höchsten von 6,9 ($5 \pm 1,7$).

Die relative Änderung des frühen Tumor-Lungen-Quotienten gegenüber dem späten Messzeitpunkt war bei gutartigen thorakalen Herden signifikant niedriger ($+39 \pm 59\%$) verglichen zu dem TLQ in bösartigen thorakalen Herden ($+88 \pm 103\%$, $p < 0,01$).

Der stärkste prozentuale Abfall (-33%) des frühen TLQ verglichen mit dem späten TLQ wurde bei einer postentzündlichen Veränderung gemessen. Insgesamt lagen benigne thorakale Herde in einem Intervall von -33% bis +147%, während bei malignen Herden eine prozentuale Änderung zwischen -22% und +522% beobachtet

werden konnte. Die maximale prozentuale Zunahme des späten TLQ (TLQ früh 6,3; spät 42,5; +582%) wurde bei einem zytologisch gesicherten wenig differenzierten Plattenepithelkarzinom beobachtet.

Von insgesamt 8 Herden, deren TLQ im Verlauf abnahm, waren 4 maligne (2 Plattenepithelzellkarzinome, 2 Alveolarzellkarzinome) und 4 postentzündlicher Genese.

Dignität	Anzahl	Zeitpunkt	Tumor-Lungen-Quotient [MW ± SD (Min - Max)]	Änderung des Tumor-Lungen-Quotienten [MW ± SD (Min - Max)]
Maligne Herde				
NSCLC	40	30 min p.i.	18,7±13,7 (6 – 74,2)	89±108% (-22 bis +582%)
		90 min p.i.	32,8±22,2 (4,7 – 99,3)	
SCLC	2	30 min p.i.	11,6±6,4 (7,1 – 16,1)	120±28% (100 bis 139%)
		90 min p.i.	24,5±10,7 (16,9 – 32,1)	
Thymom	1	30 min p.i.	5,8	23%
		90 min p.i.	7,1	
Mesotheliom	1	30 min p.i.	13,7	75%
		90 min p.i.	24	
Maligne total	44	30 min p.i.	18±13,3 (5,8 – 74,2)	88±103 (-22 bis +583%)
		90 min p.i.	32±21,6 (4,7 – 99,3)	
Benigne Herde				
Postentzündlich	10	30 min p.i.	5,1±1,7 (2,5 – 6,9)	39±59% (-34 bis +147%)
		90 min p.i.	6,7±2,8 (3,5 – 12,2)	

Tabelle 5: Tumor-Lungen-Quotient benigner und maligner Untergruppen sowie prozentuale Änderung des Tumor-Lungen-Quotienten zwischen früher und später PET-Akquisition

Im t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich für die Gruppe der bösartigen thorakalen Herde der späte Tumor-Lungen-Quotient (Mittelwert $TLQ_{\text{spät}}=31,6$) im Vergleich zum frühen TLQ (Mittelwert $TLQ_{\text{früh}}=18$) signifikant erhöht ($p=0,0006$, $p<0,05$). Für die Gruppe der gutartigen thorakalen Herde zeigte der Test keine Signifikanz zwischen dem späten Tumor-Lungen-Quotienten (Mittelwert $TLQ_{\text{spät}}=6,7$) und dem frühen (Mittelwert $TLQ_{\text{früh}}=5,1$) Tumor-Lungen-Quotienten ($p=0,155$, $p>0,05$).

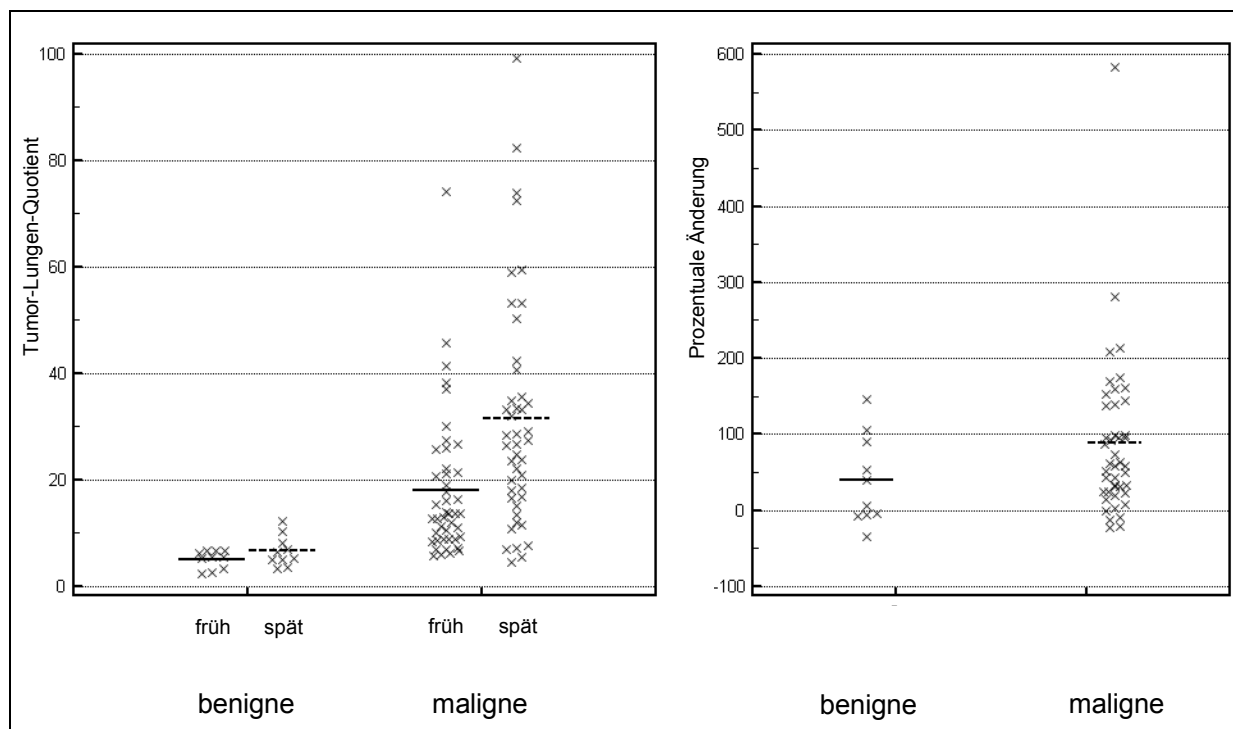


Abbildung 8: Vergleich des Mittelwertes und der Standardabweichung des frühen und späten Tumor-Lungen-Quotienten und Darstellung der prozentualen Änderung des späten Tumor-Lungen-Quotienten im Vergleich zu dem frühen Tumor-Lungen-Quotienten, gruppiert nach der Dignität des untersuchten thorakalen Herdes

Die prozentuale Änderung zwischen der frühen und der späten Messung des TLQ war für SCLC ($120 \pm 28\%$) deutlich höher im Vergleich zur Gruppe der NSCLC ($89 \pm 108\%$). Mesotheliom und Thymom zeigten einen geringeren Anstieg ($+23\%$ und $+75\%$).

In der im vorangegangenen Unterkapitel 4.3.1 erwähnten, diagnostisch interessanten Subgruppe an Patienten aus dem Überlappungsbereich der SUV-Maxima konnte man im zeitlichen Verlauf bei malignen Herden ($n=7$) eine mittlere Zunahme des TLQ um 4% (Spannbreite von -22% bis 26%) beobachten, während die entzündlichen Herde ($n=7$) dieser Subgruppe eine höhere Zunahme um im Mittel 56% zeigten (Spannbreite von -7% bis 147%). Somit kann auch die relative TLQ-Quantifizierung in diesem diagnostisch besonders herausfordernden Indifferenzbereich nicht das hypothetisierte Verhalten der tumoralen FDG-Kinetik nachweisen.

4.5 Diagnostische Treffsicherheit

4.5.1 Diagnostische Testparameter der frühen und späten Messung des tumoralen SUV-Maximums

Wegen der überlappenden Wertebereiche der SUV-Maxima in benignen und malignen Herden hängt die diagnostische Treffsicherheit vom SUV-Schwellwert ab. Für die **frühe SUV-Messung** zeigte die diagnostische Genauigkeit („Accuracy“) einen konstanten Wert von 85% für SUV-Schwellwerte von 2,5 bis 3,5. Innerhalb dieses Bereiches für den SUV-Schwellwert fiel die Sensitivität gering ab (von 93% auf 89%), während die Spezifität deutlich anstieg (von 50% auf 70%), wie Tabelle 6 zeigt. Der höhere NPW bei einer SUV-Schwelle von 2,5 von 63% spricht bei gleichbleibender Accuracy für die Wahl dieses Schwellwertes im Rahmen der frühen SUV-Messung.

Tabelle 6 und 7 zeigen die diagnostischen Testparameter für die Dignitätsbeurteilung von thorakalen Herden bei verschiedenen Vorgaben eines SUV-Schwellwertes für die frühe bzw. späte PET-Akquisition.

Testparameter	SUV _{max} 2,0	SUV _{max} 2,5	SUV _{max} 3,0	SUV _{max} 3,5	SUV _{max} 4,0	SUV _{max} 4,5
Sensitivität (95%-KI)	98% (93-100%)	93% (86-100%)	91% (82-100%)	89% (78-99%)	84% (72-96%)	75% (60-90%)
Spezifität (95%-KI)	30% (0-82%)	50% (6-94%)	60% (21-99%)	70% (36-100%)	80% (52-100%)	100% (100%)
Diagnostische Genauigkeit	85% (75-96%)	85% (75-96%)	85% (75-96%)	85% (75-96%)	83% (72-94%)	80% (68-92%)
NPW	75% (26-100%)	63% (20-100%)	60% (21-99%)	59% (22-95%)	53% (19-88%)	48% (17-79%)
PPW	86% (76-96%)	89% (80-99%)	91% (82-100%)	93% (85-100%)	95% (88-100%)	100% (74-100%)

Tabelle 6: Diagnostische Testparameter für das frühe SUV-Maximum. NPW: negativ prädiktiver Wert, PPW: positiv prädiktiver Wert, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Testparameter	SUV _{max} 2,0	SUV _{max} 2,5	SUV _{max} 3,0	SUV _{max} 3,5	SUV _{max} 4,0	SUV _{max} 4,5
Sensitivität (95%-KI)	98% (93-100%)	93% (86-100%)	89% (78-99%)	89% (79-99%)	89% (79-99%)	89% (79-99%)
Spezifität (95%-KI)	40% (0-88%)	50% (6-94%)	50% (6-94%)	80% (52-100%)	80% (52-100%)	80% (52-100%)
Diagnostische Genauigkeit	87% (77-97%)	85% (75-96%)	82% (70-93%)	87% (78-97%)	87% (78-97%)	87% (77-97%)
NPW	80% (41-100%)	63% (20-100%)	50% (6-94%)	62% (28-95%)	62% (28-95%)	62% (28-95%)
PPW	88% (78-98%)	89% (80-99%)	89% (79-99%)	95% (88-100%)	95% (88-100%)	95% (88-100%)

Tabelle 7: Diagnostische Testparameter für das späte SUV-Maximum. NPW: negativ prädiktiver Wert, PPW: positiv prädiktiver Wert, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Für die **späte SUV-Messung** wurde bei einem Schwellwert von 3,5 die höchste diagnostische Genauigkeit erreicht (Sensitivität 89%, Spezifität 80%). Ab einem SUV-Maximum von 3,5 als Schwellwert änderte sich die diagnostische Genauigkeit im Intervall bis zu einem späten SUV-Maximum von 4,2 nicht mehr.

4.5.2 Die ROC-Analyse des frühen und späten tumoralen SUV-Maximums

In Ergänzung zu den wenigen diskreten SUV-Schwellen in Tabelle 6 und Tabelle 7 erfolgten vollständige ROC-Analysen, deren Kuven in Abbildung 9 und Abbildung 10 zu sehen sind. Für die Beurteilung von thorakalen Herden anhand der SUV-Quantifizierung war die Trennschärfe zum späten Untersuchungszeitpunkt tendenziell höher als bei der frühen Messung (AUC-ROC: früh $0,92\pm0,04$; spät $0,93\pm0,03$; $p=0,754$) (Tabelle 9). Weder die Differenz des späten SUV-Maximum vom frühen SUV-Maximum noch die prozentuale Änderung des späten im Vergleich zum frühen SUV-Maximum konnten diese Werte erreichen (Abbildung 10).

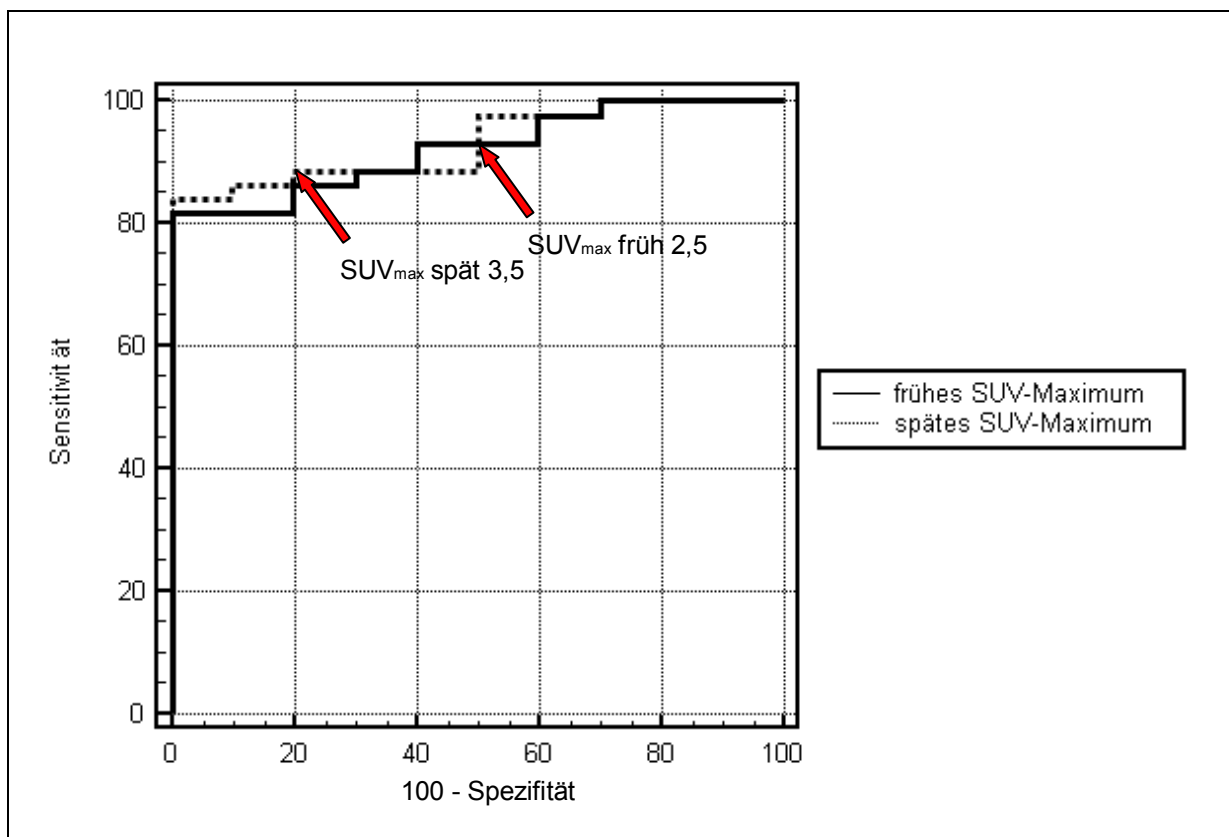


Abbildung 9: Vergleich der Flächen unter den ROC-Kurven (AUC-ROC) für die Dignitätsbeurteilung über das tumorale SUV-Maximum bei der frühen bzw. späten PET-Akquisition ohne signifikanten Unterschied (Flächen unter ROC-Kurven: früh: $0,92\pm0,04$, spät $0,93\pm0,03$, $p=0,754$)

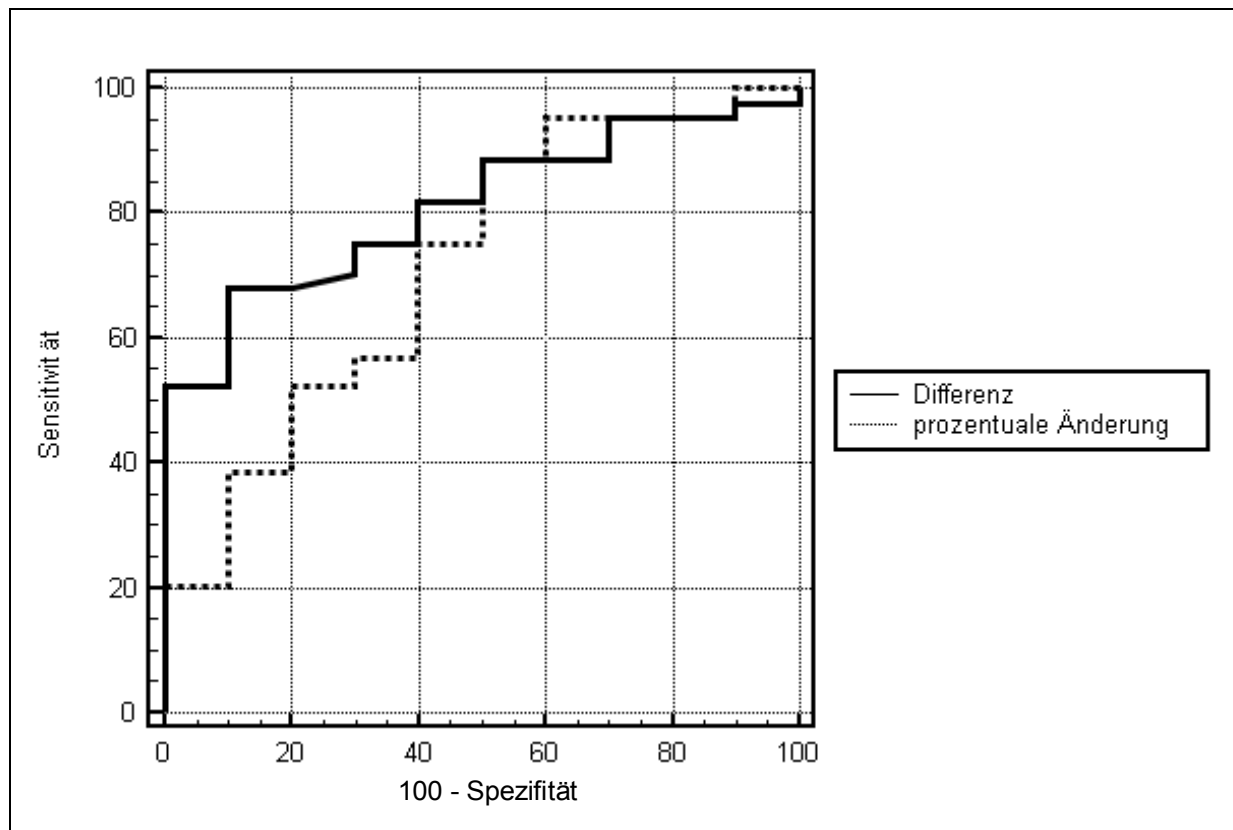


Abbildung 10: ROC-Kurven (AUC-ROC) für die Dignitätsbeurteilung über die Differenz des späten zum frühen tumoralen SUV-Maximum (durchgezogene Linie) und über die prozentuale Änderung des späten zum frühen SUV-Maximums (gestrichelte Linie) bei der frühen bzw. späten PET-Akquisition mit signifikantem Unterschied (Flächen unter ROC-Kurven: Differenz spätes zu frühes SUV-Maximum $0,81 \pm 0,06$, prozentuale Änderung spätes zu frühes SUV-Maximum $0,71 \pm 0,10$, $p=0,05$)

4.5.3 Diagnostische Testparameter des Tumor-Lungen-Quotienten (TLQ)

Analog zu der Analyse für die SUV-Quantifizierung erfolgte für die TLQs bei der frühen und späten Messung die Berechnung der diagnostischen Testparameter mit variierten TLQ-Grenzen, um einen optimalen Schwellwert zu ermitteln.

Für die **frühe TLQ-Messung** zeigte die diagnostische Genauigkeit („Accuracy“) einen den höchsten Wert mit 93% für den TLQ-Schwellwert von 7. Dies spricht für die Wahl dieses Schwellwertes im Rahmen der frühen TLQ-Bestimmung. Innerhalb des Bereiches eines TLQ-Schwellwertes von 4 und 5 sind sowohl Accuracy als auch Sensitivität und Spezifität gleichbleibend.

Tabelle 8 und 9 zeigen die diagnostischen Testparameter für die Dignitätsbeurteilung von thorakalen Herden bei verschiedenen Vorgaben eines TLQ-Schwellwertes für die frühe bzw. späte PET-Akquisition.

Testparameter	TLQ _{früh} 4	TLQ _{früh} 5	TLQ _{früh} 6	TLQ _{früh} 7	TLQ _{früh} 8
Sensitivität (95%-KI)	93% (100%)	93% (100%)	92% (89-102%)	91% (82-100%)	84% (72-96%)
Spezifität (95%-KI)	30% (0-82%)	30% (0-82%)	60% (21-99%)	100% (100%)	100% (100%)
Diagnostische Genauigkeit	87% (77-97%)	87% (77-97%)	89% (80-98%)	93% (85-100%)	87% (77-97%)
NPW	100% (30-100%)	100% (30-100%)	75% (40-110%)	71% (43-99%)	59% (28-89%)
PPW	86% (76-96%)	86% (76-96%)	91% (83-100%)	100% (100%)	100% (100%)

Tabelle 8: Diagnostische Testparameter für den frühen TLQ. NPW: negativ prädiktiver Wert, PPW: positiv prädiktiver Wert, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Testparameter	TLQ _{spät} 6	TLQ _{spät} 7	TLQ _{spät} 8	TLQ _{spät} 10	TLQ _{spät} 12
Sensitivität (95%-KI)	96% (89-102%)	96% (89-102%)	89% (79-99%)	88% (79-99%)	82% (69-94%)
Spezifität (95%-KI)	50% (6-94%)	60% (21-99%)	70% (36-104%)	80% (52-108%)	90% (70-110%)
Diagnostische Genauigkeit	87% (77-97%)	90% (80-98%)	85% (75-96%)	87% (77-97%)	83% (72-94%)
NPW	71% (32-111%)	75% (40-110%)	58% (22-95%)	62% (28-95%)	53% (20-86%)
PPW	89% (80-99%)	91% (83-100%)	93% (85-101%)	95% (88-102%)	97% (92-103%)

Tabelle 9: Diagnostische Testparameter für den späten TLQ. NPW: negativ prädiktiver Wert, PPW: positiv prädiktiver Wert, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Für die **späte TLQ-Messung** wurde ebenfalls bei einem Schwellwert von 7 die höchste diagnostische Genauigkeit erreicht (Sensitivität 96%, Spezifität 60%). Der hohe NPW bei einer Schwelle von 7 von 75% spricht für die Wahl dieses Wertes als später TLQ-Schwellwert.

4.5.4 Die ROC-Analyse des frühen und späten Tumor-Lungen-Quotienten

Bei der Auftragung der ROC-Kurven besaß der frühe Tumor-Lungen-Quotient die größte Fläche unterhalb der Kurve (AUC-ROC $0,97 \pm 0,02$), gefolgt von dem späten TLQ (AUC-ROC $0,94 \pm 0,03$). Die Flächen für die Differenz des späten vom frühen TLQ (AUC-ROC $0,89 \pm 0,06$) sowie die prozentuale Differenz zwischen frühem und spätem TLQ (AUC-ROC $0,66 \pm 0,09$) zeigten sich weitaus geringer (Abb 12).

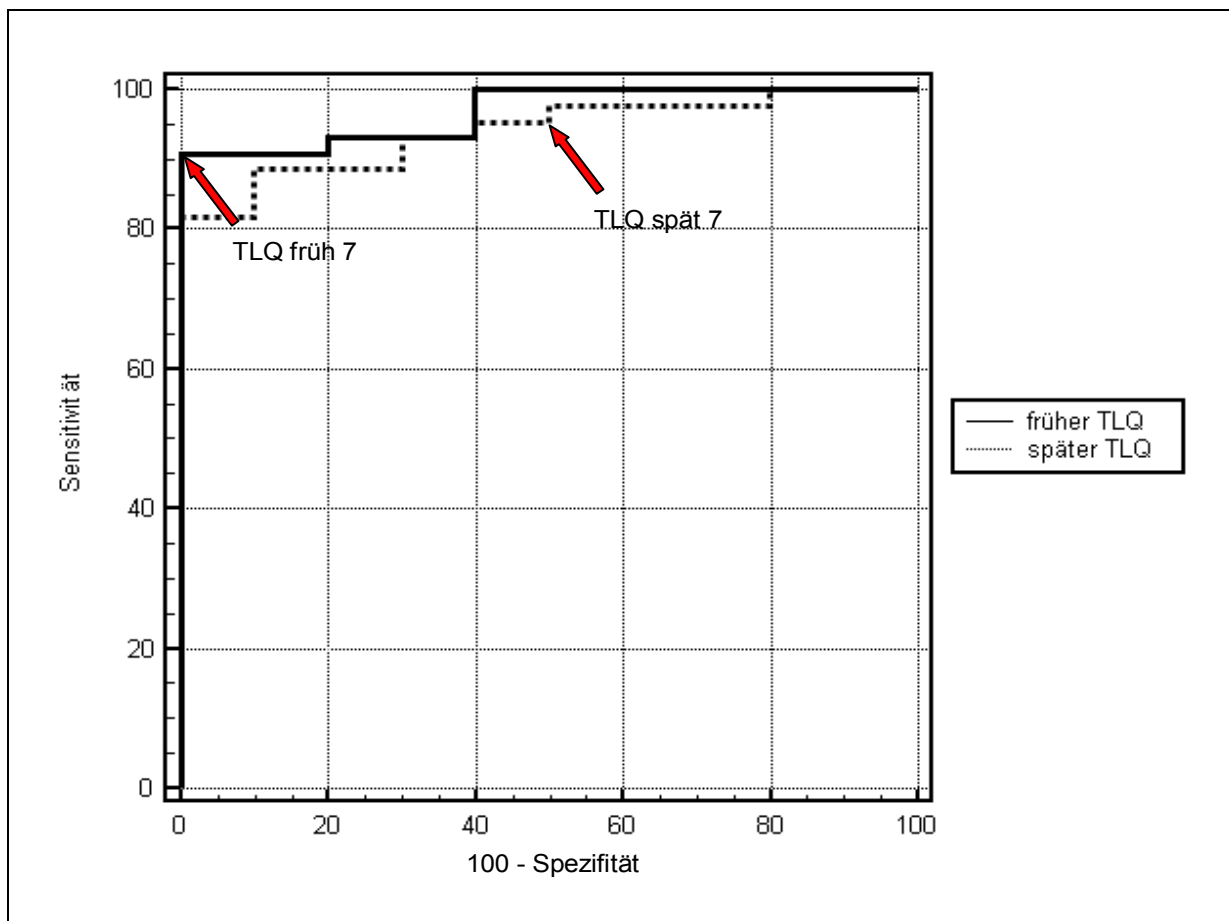


Abbildung 11: ROC-Kurven (AUC-ROC) für die Dignitätsbeurteilung über den TLQ bei der frühen bzw. späten PET-Akquisition mit signifikantem Unterschied (Flächen unter ROC-Kurven: früh: $0,97 \pm 0,02$, spät $0,94 \pm 0,03$, $p=0,267$)

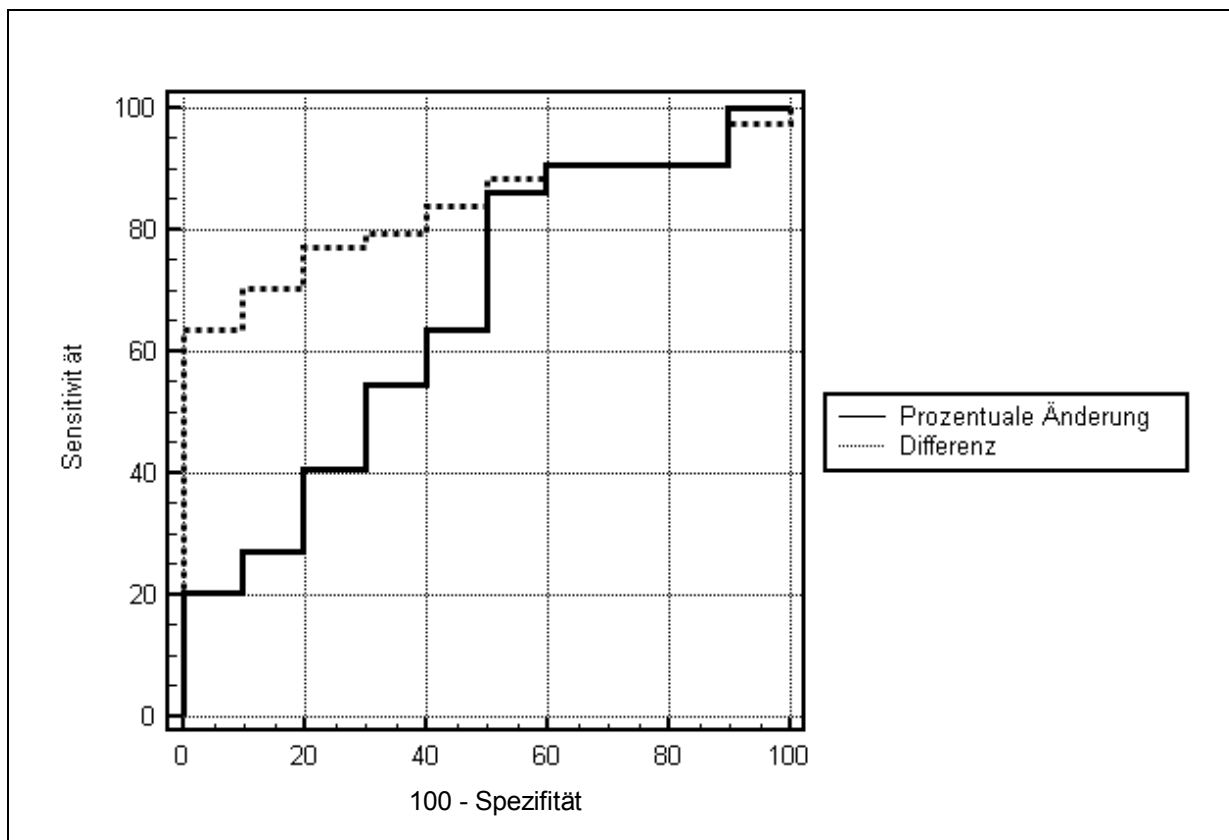


Abbildung 12: ROC-Kurven (AUC-ROC) für die Dignitätsbeurteilung über die Differenz des späten zum frühen tumoralen TLQ (gestrichelte Linie) und über die prozentuale Änderung des späten zum frühen TLQ (durchgezogene Linie) bei der frühen bzw. späten PET-Akquisition mit signifikantem Unterschied (Flächen unter ROC-Kurven: Differenz später zu frühem TLQ $0,67 \pm 0,1$, prozentuale Änderung später zum frühem TLQ $0,83 \pm 0,1$, $p=0,02$)

Der frühe Tumor-Lungen-Quotient ($TLQ_{\text{früh}}$ 7) konnte von allen TLQ als aussagekräftigster Parameter zur Mitbeurteilung der Dignität eines thorakalen Herdes in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung hinzugezogen werden.

4.6 Vergleich der diagnostischen Testleistung von SUV und TLQ

In einem letzten Schritt wurden der $TLQ_{\text{früh}}$, der $TLQ_{\text{spät}}$, das frühe SUV-Maximum und das späte SUV-Maximum miteinander verglichen (Tabelle 10). Die Fläche unter der ROC des frühen TLQ ist am größten (AUC-ROC $0,97 \pm 0,02$), dann folgen der späte TLQ (AUC-ROC $0,94 \pm 0,03$), das späte SUV_{max} (AUC-ROC $0,93 \pm 0,04$) und das frühe SUV_{max} (AUC-ROC $0,92 \pm 0,04$). Der frühe TLQ konnte als der Wert mit der höchsten Sensitivität (91%) bei höchster Spezifität (80%) beobachtet werden. Es konnten mit ihm die Patienten am verlässlichsten kategorisiert werden.

	SUV _{max} früh (0,923±0,036)	SUV _{max} spät (0,932±0,034)	TLQ früh (0,968±0,022)	TLQ spät (0,941±0,031)	Prozentuale Änderung SUV _{max} früh zu spät (0,718±0,096)	Prozentuale Änderung des frühen zum späten TLQ (0,666±0,1)	Differenz zwischen spätem und frühem TLQ (0,834±0,055)	Differenz SUV _{max} spät zu SUV _{max} früh (0,812±0,063)
SUV _{max} früh (0,923±0,036)		0,00909 -0,035 - 0,0532 P = 0,6866	0,0455 -0,0066 - 0,0975 P = 0,0870	0,0182 -0,0416 - 0,078 P = 0,5512	0,205 0,00555 - 0,404 P = 0,0439	0,257 0,0436 - 0,470 P = 0,0182	0,0886 -0,0222 - 0,199 P = 0,1169	0,11 -0,0220 - 0,242 P = 0,1022
SUV _{max} spät (0,932±0,034)	0,00909 -0,035 - 0,0532 P = 0,6866		0,0364 -0,0144 - 0,087 P = 0,1599	0,00909 -0,0359 - 0,054 P = 0,6922	0,214 0,0448 - 0,382 P = 0,0131	0,266 0,0796 - 0,452 P = 0,0051	0,0977 0,00805 - 0,187 P = 0,0327	0,119 0,0160 - 0,223 P = 0,0236
TLQ früh (0,968±0,022)	0,0455 -0,00661 - 0,0975 P = 0,0870	0,0364 -0,0144 - 0,087 P = 0,1599		0,0273 -0,0209 - 0,0754 P = 0,2667	0,25 0,0637 - 0,436 P = 0,0085	0,302 0,100 - 0,504 P = 0,0033	0,134 0,0291 - 0,239 P = 0,0123	0,156 0,0343 - 0,277 P = 0,0120
TLQ spät (0,941±0,031)	0,0182 -0,0416 - 0,078 P = 0,5512	0,00909 -0,0359 - 0,054 P = 0,6922	0,0273 -0,0209 - 0,0754 P = 0,2667		0,223 0,0536 - 0,392 P = 0,0098	0,275 0,0983 - 0,452 P = 0,0023	0,107 0,0335 - 0,180 P = 0,0043	0,128 0,0236 - 0,233 P = 0,0163
Prozentuale Änderung SUV _{max} früh zu spät (0,718±0,096)	0,205 0,00555 - 0,404 P = 0,0439	0,214 0,0448 - 0,382 P = 0,0131	0,25 0,0637 - 0,436 P = 0,0085	0,223 0,0536 - 0,392 P = 0,0098		0,0523 -0,0607 - 0,165 P = 0,3643	0,0216 -0,0630 - 0,106 P = 0,6169	0,0943 -0,000148 - 0,189 P = 0,0504
Prozentuale Änderung des frühen zum späten TLQ (0,666±0,1)	0,257 0,0436 - 0,470 P = 0,0182	0,266 0,0796 - 0,452 P = 0,0051	0,302 0,100 - 0,504 P = 0,0033	0,275 0,0983 - 0,452 P = 0,0023	0,0523 -0,0607 - 0,165 P = 0,3643		0,168 0,0310 - 0,305 P = 0,0162	0,147 0,00546 - 0,288 P = 0,0418
Differenz zwischen spätem und frühem TLQ (0,834±0,055)	0,0886 -0,0222 - 0,199 P = 0,1169	0,0977 0,00805 - 0,187 P = 0,0327	0,134 0,0291 - 0,239 P = 0,0123	0,107 0,0335 - 0,180 P = 0,0043	0,0216 -0,0630 - 0,106 P = 0,6169	0,168 0,0310 - 0,305 P = 0,0162		0,0216 -0,0630 - 0,106 P = 0,6169
Differenz SUV _{max} spät zu SUV _{max} früh (0,812±0,063)	0,11 -0,0220 - 0,242 P = 0,1022	0,119 0,0160 - 0,223 P = 0,0236	0,156 0,0343 - 0,277 P = 0,0120	0,128 0,0236 - 0,233 P = 0,0163	0,0943 -0,000148 - 0,189 P = 0,0504	0,147 0,00546 - 0,288 P = 0,0418	0,0216 -0,0630 - 0,106 P = 0,6169	

Tabelle 10: Paarweiser Vergleich der AUC-ROC ± SD (in Klammern) für alle SUV und TLQ (früh, spät, Differenz, relative Änderung). Darstellung der Flächenunterschiede mit Konfidenzintervall (KI) und Signifikanzlevel (signifikante Unterschiede grau hinterlegt)

5 Diskussion

Das Bronchialkarzinom stellt in der westlichen Welt ein großes gesundheitliches Problem dar. Die Prognose des Bronchialkarzinoms ist weiterhin schlecht, trotz deutlicher Verbesserungen in Diagnostik und Therapie (Goeckenjan 2010).

Die vorliegende Arbeit untersuchte thorakale Herde zweizeitig in einer frühen und einer späten ^{18}F -FDG-PET-Messung nach ^{18}F -FDG-Injektion. Die Ergebnisse dieser zweizeitigen Messungen zeigen, dass durch die ^{18}F -FDG-PET mithilfe der SUV- oder TLQ-Quantifizierung die Dignitätsbeurteilung thorakaler Herde mit hoher Genauigkeit nicht-invasiv geleistet werden kann. Für den einzelnen Patienten kann so über das Ausmaß der ^{18}F -FDG-Aufnahme im Herd das individuelle Malignomrisiko abgeschätzt werden. Die gesonderte Beobachtung der ^{18}F -FDG-Kinetik im zeitlichen Verlauf bietet jedoch keine relevante Zusatzinformation.

5.1 Patientenkollektiv

Es gibt einige Arbeiten, die sich mit der zweizeitigen SUV-Messung in thorakalen Herden beschäftigt haben. Im Vergleich zu diesen Arbeiten (Tabelle 11) liegt die Fallzahl des hier untersuchten Patientenkollektivs im mittleren Drittel.

Das hier untersuchte Patientenkollektiv wies eine Malignomprävalenz von 82% auf. Gould et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse über FDG-PET zur Dignitätsbeurteilung von Lungenherden Malignomprävalenzen von bis zu 82% (Gould 2007). Die Malignomprävalenz kann in Abhängigkeit der Art des Herdes sehr schwanken und steigt mit zunehmender Größe (Houseni 2010, Kim 2011, Wahidi 2007).

Die beobachtete relativ hohe Malignomprävalenz lässt sich dadurch erklären, dass sowohl Patienten zur Dignitätsbeurteilung eines thorakalen Herdes unklarer Dignität als auch bei bekanntem Bronchialkarzinom zum Staging mittels zweizeitiger PET untersucht wurden. Das durchschnittliche Patientenalter deckt sich mit dem berichteten Patientenalter in der Literatur und liegt mit durchschnittlich 60 (± 10) Jahren nur leicht unter dem Patientenkollektiv, das von Zhuang et al. (64 Jahre) und Mavi et al. (61 Jahre) untersucht wurde (Mavi 2009, Zhuang 2001).

Author	Fallzahl	Prävalenz (Maligne Läsionen)	Art des Patientenkollektivs	Optimaler Parameter
Kim 2011	66	32%	NSCLC	Frühes SUV-Maximum < 5,75
Houseni 2010	100	100%	Adenokarzinome	Prozentuale Änderung SUV- Maximum spät zu früh > 25%
Suga 2009	137	56%	SPN (NSCLC)	Spätes SUV-Maximum > 5,5
Yamamoto 2009	33	52%	Pleuramesotheliome	Frühes wie spätes SUV- Maximum, keine Schwellwertangabe
Xiu 2007	46	35%	SPN	Anstieg des "Retention-Index" > 10%
Conrad 2003	132	61%	SPN	Quotient aus spätem SUV- Maximum (Schwellwert 2,4) und prozentualer Änderung (prozentualer Anstieg > 5%)
Matthies 2002	36	100%	SPN	Prozentuale Änderung SUV- Maximum spät zu früh > 10%
Zhuang 2001	76	57%	Thorakale Herde	Prozentuale Änderung SUV- Maximum spät zu früh, keine Schwellwertangabe
Eigene Daten	54	82%	Thorakale Herde	Früher TLQ > 7,0

Tabelle 11: Übersicht der Literaturergebnisse zur FDG-PET mit mehrzeitiger Akquisition bei thorakalen Herden

5.2 Patientenvorbereitung

In der vorliegenden Untersuchung waren die Patienten entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Krause 2007) seit dem Vorabend nüchtern. In der vorliegenden Arbeit musste im Vorfeld der Untersuchung bei 5 Patienten der erhöhte Blutzuckerspiegel mittels angepasster Insulingabe korrigiert werden (Krause 2007). Eine Blutglukose-Konzentration unter 150 mg/dl wurde in allen Fällen bei der Applikation des Radiopharmakons eingehalten, so dass keine negativen Einflüsse auf die hier gezeigten Ergebnisse durch eine diabetische Stoffwechsellaage zu erwarten sind.

Torizuka et al. untersuchten speziell Adenokarzinome in vitro unter chronischer sowie akuter Hyperglykämie und beobachteten, dass menschliche Adenokarzinomzellen keine signifikante Veränderung im ^{18}F -FDG-Aufnahmeverhalten bei chronischer Hyperglykämie zeigen, während die akute Hyperglykämie die ^{18}F -FDG-Aufnahme deutlich reduziert. Somit spielen Nahrungskarenz und Euglykämie eine wichtige Rolle

für die adäquate Darstellung der Tumorbiologie mithilfe der ^{18}F -FDG-PET (Noll 2000, Torizuka 1997).

5.3 Einfluss des Akquisitionsprotokolls

Die Wahl der Messzeitpunkte für die frühe und späte PET-Akquisition kann die Ergebnisse der PET-Untersuchung sowohl im Hinblick auf den visuellen Eindruck der ^{18}F -FDG-Biodistribution als auch im Bezug auf die quantitativen Messungen der ^{18}F -FDG-Aufnahme beeinflussen. Bei der vorliegenden Serie begann die erste Untersuchung 30 Minuten (20-38 Minuten) nach ^{18}F -FDG-Gabe in einer Bettposition über der Tumorregion. Eine Bettposition mit einer Ausdehnung von rund 16 cm in kraniokaudaler Richtung benötigte etwa 10 Minuten Messzeit. Die zweite Messung nach 90 Minuten (83-108 Minuten) war eine Ganzkörperaufnahme, bestehend aus 6 Bettpositionen.

Author	Erste Messung	Zweite Messung
Houseni 2010	60 min Ganzkörperscan	90 min Ganzkörperscan
Mavi et al (2009)	60 min Ganzkörperscan	90 min Thoraxscan
Suga et al (2009)	60 min (56-65) Ganzkörperscan	120 min (110-131) Thoraxscan
Yamamoto et al (2009)	60 min Ganzkörperscan	90 min 3 Bettpositionen
Conrad et al (2003)	40-50 Ganzkörperscan	31±9 min nach der 1. Messung 1 Bettposition
Matthies et al (2002)	69 (55-110) Ganzkörperscan	122 (100-163) 1 Bettposition
Zhuang et al (2001)	48-63 Ganzkörperscan	96-115 1 Bettposition
Eigene Daten	30 min (20-38) 1 Bettposition	90 min (83-108) Ganzkörpermessung

Tabelle 12: Vergleichbare Publikationen und Zeitpunkte der ersten sowie der zweiten Messung

Der Zeitpunkt der PET-Aufnahme konkurriert einerseits mit einer gesteigerten diagnostischen Genauigkeit bei einer sehr späten Aufnahmedauer, andererseits mit

der physikalischen Halbwertszeit und dem damit verbundenen schwächerem Signal nach längerer Verteilungszeit. In Homburg hat sich eine einzelne Untersuchung ab 90 min p.i. bewährt. Gerade im klinischen Kontext zur Abklärung eines malignen pulmonalen Geschehens sollte man – bei Verwendung des SUV - eine PET-Untersuchung nicht 60 min p.i., sondern deutlich später (>90 min p.i.) durchführen, da beobachtet werden konnte, dass die ^{18}F -FDG-Aufnahme auch im entzündlichen Gewebe noch bis 60 min p.i. anreichert, um dann langsam abzufallen (Yamada 1995). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, in der die erste Messung eine einzelne Bettposition war und in der zweiten Messung der Ganzkörperscan gefahren wurde, wurde in literaturbeschriebenen Untersuchungen (Tab. 12) zunächst eine Ganzkörperuntersuchung und dann eine einzelne Bettposition der interessierenden Region durchgeführt. Dies hat aber *pre se* wegen des PET-Messprinzipes keinen Einfluss auf die Messergebnisse der FDG-Aufnahme im Tumor. Die Motivation für eine vergleichsweise späte PET-Akquisition, wie sie in Homburg gepflegt wird, ist die verbesserte Klärung der nicht vermehrt zuckerstoffwechselaktiven Gewebe mit höherem Tumor-Hintergrund-Kontrast.

Zhuang et al. und Hickeson et al. benutzten als externe Quelle für den Transmissions-Scan der Schwächungskorrektur eine ^{137}Cs -Quelle mit einer Photonenenergie von 662 keV (Hickeson 2002, Zhuang 2001), die auch für die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Die Verwendung einer ^{137}Cs -Quelle zur Berechnung der Schwächungskorrektur ermöglicht eine um den Faktor 10 schnellere Datenakquisition im Vergleich zu der noch vor einigen Jahren gebräuchlichen Koinzidenzmethode mit Verwendung von Ge-68/Ga-68-Quellen, so dass ein Transmissions-Scan in 1-2 Minuten pro Bettposition durchgeführt werden kann. Dies liegt in der höheren Zählratenausbeute im Vergleich zu Koinzidenzmessungen.

Die im Rahmen der modernen PET/CT-Untersuchung durchgeführten CT-Transmissionsmessungen werden mittels gefilterter Rückprojektion in CT-Bilder rekonstruiert. Je nach Wahl des CT-Protokolls und der diagnostischen Fragestellung werden so separate Rekonstruktionen für den Fall der PET-Schwächungskorrektur sowie für eine eventuelle CT-gesteuerte Befundung durchgeführt (Krause 2007).

5.4 Einflussfaktoren auf SUV-Quantifizierungen

Zumeist werden FDG-PET-Bilder visuell interpretiert. Zusätzlich ermöglicht die PET-Untersuchung eine semiquantitative Auswertung mittels Messung des “standardized uptake value” (SUV). Der SUV kann als robustes semiquantitatives, nicht-invasives und beobachterunabhängiges Maß für den Glukosestoffwechsel im Körper gelten (Boellaard 2004, Krause 2007). Darauf stützt sich in der vorliegenden Arbeit, neben der Messung des Tumor-Lungen-Quotienten (TLQ), die Analyse zur diagnostischen Aussagekraft der FDG-PET-Untersuchung.

Auch in der vorliegenden Arbeit stellte sich der SUV als robuster Parameter heraus. Die Beobachtung des TLQ erwies sich jedoch in der vorliegenden Arbeit als besser geeignet zur Dignitätsbeurteilung mit höherer Sensitivität und Spezifität. Einige Arbeiten weisen darauf hin, dass der SUV ein von Alter, Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und N-Stadium unabhängiger Prognoseparameter ist (Higashi 2002, Sasaki 1999, Vansteenkiste 1999). Die tumorale ^{18}F -FDG-Aufnahme korreliert zudem unter anderem mit dem Tumorwachstum und der Proliferationsrate (Houseni 2010).

In der vorliegenden Arbeit wurde der SUV in Tumoren mithilfe der 50%-Isokonturenmethode bestimmt. Krak et al. beobachteten, dass die schwellwertbasierte Definition der ROI und das Messen eines fest definierten Volumens innerhalb des pulmonalen Herdes die besten Alternativen sind, um ROIs untersucherunabhängig und reproduzierbar zu bestimmen (Krak 2005). Hier wurde das SUV-Maximum im Tumor gemessen, das zudem die höchste Reproduzierbarkeit der Messung besitzt.

In der vorliegenden Analyse wurde die Messung des tumoralen SUV-Maximums gegenüber einer Messungen des Mittelwertes des SUV im Tumor vorgezogen. Dazu gibt es abweichende Ansichten. Lee et al. beobachteten einen um bis zu 57% geringeren SUV-Mittelwert als das SUV-Maximum (Lee 2000). Die Motivation, den SUV-Mittelwert zu favorisieren, liegt darin, den durchschnittlichen Wert des gesamten Tumors repräsentieren zu können statt eines Areals mit einem möglicherweise einzelnen hohen Wert. Die Bestimmung des SUV-Maximums ist jedoch untersucherunabhängig, während aufgrund der je nach Auswerter unterschiedlich kontuurierten ROI-Definition die Reproduzierbarkeit des SUV-Mittelwertes fraglich sein kann. Zudem stammt das gemessene SUV-Maximum aus der zuckerstoffwechselaktivsten Stelle des Tumors, die am ehesten eine starke Proliferation zeigt und über ihr weiteres Wachstum durch Tumorprogression das Leben des Patienten limitiert.

Besonders bei diagnostischer Beurteilung der FDG-Anreicherung in Tumorherden im Vergleich zur physiologischen FDG-Aufnahme in Muskulatur oder Lunge ist das Tumor-Hintergrund-Verhältnis der Betrachtung des einfachen SUV vorzuziehen (Paquet 2004). Die nicht korrekt dosierte Menge ^{18}F -FDG im Rahmen einer Follow-up-Untersuchung, welche an vorherige Untersuchungen angepasst werden sollte, ist eine weitere mögliche Fehlerquelle (Weber 2005).

Verschiedene interindividuelle Unterschiede der Glucose-6-Phosphatase-Aktivität verschiedener Tumorzelltypen können die große Spannweite der ^{18}F -FDG-Retention über die Zeit erklären. Die gesteigerte ^{18}F -FDG-Aufnahme in benignen Läsionen im Rahmen einer Abklärung eines pulmonalen Herdes unklarer Dignität kann beeinflusst sein durch die dahinterstehende Ätiologie (Entzündung, Infekt, usw.) und den aktuellen Status einer Entzündung (akut, chronisch). Differenzen im ^{18}F -FDG-Aufnahmeverhalten können zurückzuführen sein auf die verschiedenen Typen inflammatorischer Zellen (Mamede 2005), aber auch auf das Ausmaß der Aktivität solcher Zellen. In bösartigen Läsionen, selbst bei gleicher Histomorphologie des Tumors kann die Kombination gleichzeitiger chronischer und akuter Entzündung, Ausmaß von Nekrosen, Hypoxie und Grad der Angiogenese das ^{18}F -FDG-Aufnahmeverhalten beeinflussen (Zhuang 2001). Hypoxie beispielsweise kann die ^{18}F -FDG-Aufnahme durch Tumorzellen durch einen erhöhten anaeroben (glykolytischen) Stoffwechsel vergrößern (Clavo 1996, Pauwels 1998). Eine vermehrte Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 korreliert daher mit einer gesteigerten ^{18}F -FDG-Anreicherung in malignen Tumoren. Er wird als Proliferationsindex genutzt um die Aggressivität des Tumors darzustellen. Steigt die Proliferationsrate des Tumors an, so kommt es zu einer deutlich erhöhten Glukoseutilisation und somit ^{18}F -FDG-Anreicherung. Die Ki-67-Expression korreliert mit einer deutlich gesteigerten Hexokinaseaktivität (Adams 1998, Tsuyuguchi 1997). Bösartige Zellen besitzen wahrscheinlich eine verringerte Glukose-6-Phosphatase-Aktivität, weshalb das ^{18}F -Signal (als Summe aus ^{18}F -FDG und Glukose-6-Phosphat) in gesunden Zellen schneller abfällt (Hickeson 2002).

Andere Einflussfaktoren können Parameter sein, mit deren Hilfe die Rekonstruktion durchgeführt wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde iterativ rekonstruiert und alle Rekonstruktionsparameter konstant gehalten, so dass die PET-Bilder der frühen und späten Messung mit den gleichen Einstellungen erzeugt wurden.

5.6 Zweizeitige SUV-Messung

Die zweizeitige Messung eignet sich zur quantitativen Bestimmung der Kinetik der regionalen ^{18}F -FDG-Aufnahme (Houseni 2010, Umeda 2009). Es existiert eine strenge Korrelation zwischen einer im zeitlichen Verlauf zunehmenden ^{18}F -FDG-Anreicherung und der Dignität von Tumoren. Diese Zunahme der ^{18}F -FDG-Anreicherung hält über mehrere Stunden nach ^{18}F -FDG-Injektion an, jedoch steigt diese nicht linear. Einige Lungenkarzinome zeigen sogar mehr als 500 Minuten nach ^{18}F -FDG-Injektion eine weitere Zunahme ihres SUV-Maximums (Hamberg 1994). Im Unterschied dazu ist solch eine prolongierte Phase der ^{18}F -FDG-Aufnahme bei rein inflammatorischen, gutartigen Prozessen äußerst selten, wie Zhuang et al. an einem in-vivo-Rattenmodell und danach an Patienten mit entzündlichen Herden aufzeigen konnten (Zhuang 2001). Entzündungen, Infektionen und gutartige Veränderungen wie Narben können in der ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung bösartige Herde imitieren (Cook 1999, Kato 1995, Silvestri 2007, Strauss 1996). Die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der ^{18}F -FDG-Aufnahme konnte in einigen Arbeiten helfen, die Dignität thorakaler Herde zu spezifizieren und somit die diagnostische Aussagekraft der FDG-PET erhöhen (Mavi 2009, Xiu 2007).

Der positive prädiktive Wert verringert sich bei vermehrt falsch positiven Befunden, besonders in Abhängigkeit eines zu niedrig gewählten SUV-Schwellenwertes. Conrad et al. empfehlen entweder einen körperoberflächenkorrigierten SUV-Schwellwert von 2,4 in der einzeitigen späten Messung oder einen SUV-Anstieg von 5% des späten SUV in der zweizeitigen Messung zur Dignitätsdiskrimination eines suspekten Herdes (Conrad 2003). Da allerdings die SUV-Messung nur mit einer Genauigkeit von etwa 10% reproduziert werden kann (Weber 1999), ist der tatsächliche Wert dieses 5%-Kriteriums für den SUV-Anstieg fraglich.

Zhuang et al. beobachteten in ihren zweizeitigen Untersuchungen von 31 Patienten bei bösartigen Herden eine signifikante Erhöhung des späten SUV um 19,2% ($\pm 9,6$, $n=31$, $P>0,001$). Bei gutartigen Herden verringerte sich der durchschnittliche SUV um 6,3% ($\pm 8,1$, $n=12$, $P<0,05$). Sie folgern, dass ein pulmonaler Herd mit einem in der zweizeitigen Messung stabil gebliebenen oder gar gefallenem SUV am ehesten einer benignen Veränderung entspricht (Zhuang 2001).

In der Literatur dient ein SUV von 2,5 (Patz 1993, Silvestri 2007) bis 3,8 (Hubner 1996) in der einzeitigen Messung als guter Wert zur Diskriminierung bösartiger von gutartigen thorakalen Herden.

Mit einer SUV-Schwelle von 3,5 in der vorliegenden Arbeit betrugen die Sensitivität 89% und die Spezifität 80% für den späten Messzeitpunkt. Die Information über die zeitliche Änderung der FDG-Aufnahme (z.B. absolute oder relative Differenz) erhöhte nicht die Trennschärfe. Die höchste diagnostische Genauigkeit aller betrachteten Analysemethoden beobachtete man jedoch für den TLQ zum frühen Untersuchungszeitpunkt. Für einen TLQ-Schwellwert von 7,0 lagen die Sensitivität bei 91% und die Spezifität bei 100% (negativer prädiktiver Wert 100%, positiv prädiktiver Wert 71%).

5.7 TLQ oder SUV?

Für die Beurteilung von thorakalen Herden anhand des SUV-Maximums war die Trennschärfe zum späten Untersuchungszeitpunkt tendenziell höher als bei der frühen Messung (AUC-ROC: früh $0,92 \pm 0,04$; spät $0,93 \pm 0,03$; $p > 0,5$). Für den späten Messzeitpunkt betrugen bei einer SUV-Schwelle von 3,5 die Sensitivität 89% und die Spezifität 80%. Die Information über die zeitliche Änderung der FDG-Aufnahme (z.B. absolute oder relative Differenz) erhöhte nicht die Trennschärfe. Die höchste diagnostische Genauigkeit aller betrachteten Analysemethoden beobachtete man für den TLQ zum frühen Untersuchungszeitpunkt (AUC-ROC $0,97 \pm 0,02$). Für diesen Messzeitpunkt lagen bei einem TLQ-Schwellwert von 7,0 die Sensitivität bei 91% und die Spezifität bei 100% (negativer prädiktiver Wert 71%, positiv prädiktiver Wert 100%), wie Tabelle 8 zeigt.

Entsprechend den Ergebnissen der Arbeit von Conrad et al., in der eine prozentuale Differenz von 5 % als Grenzwert zur Unterscheidung benigner/maligner pulmonaler Herde empfohlen wird (Conrad 2003), konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass das SUV-Maximum von gutartigen Herden in der zweizeitigen Messung um rund 8% (± 37), der TLQ um 39% (± 59), das SUV-Maximum von bösartigen Veränderungen im Schnitt um 39% (± 41), der TLQ um 88% (± 103) ansteigt. In malignen thorakalen Herden wurde als geringster TLQ 7,8 beobachtet, während der höchste TLQ 74 betrug (18 ± 13). Demgegenüber zeigten benigne Herde einen niedrigsten TLQ von 2,5 und einen höchsten von 6,9 ($5 \pm 1,7$).

Die Verwendung des SUV-Maximums für die Differenzierung thorakaler Herde – wie in der vorliegenden Arbeit, zeigt eine hohe, wenngleich nicht perfekte Sensitivität bei akzeptabler Spezifität. Eine falsch negative Beurteilung besitzt jedoch je nach individuellem Operationsrisiko ungleich schwerwiegendere Folgen für den Patienten

als eine falsch positive. Deshalb werden bei Patienten mit niedrigem OP-Risiko falsch positive Befunde auf Kosten einer geringeren Anzahl falsch negativer Befunde akzeptiert (Menda 2001).

Für einen TLQ unter 5 wird zum frühen Untersuchungszeitpunkt sogar in diesem Patientenkollektiv mit hoher Prävalenz an Malignomen ein negativer prädiktiver Wert von 100% erreicht (Tabelle 8). Das bedeutet, dass ein Malignom mit sehr hoher Treffsicherheit ausgeschlossen werden kann, wenn der TLQ unter 5 liegt.

Diese Fakten sprechen klar dafür, alternativ zur Methode der SUV-Quantifizierung über die Messung des TLQ nachzudenken. Der TLQ scheint ein robuster Wert zu sein. Während der SUV nur auf die applizierte Aktivität und das Körpergewicht normiert ist, skaliert der TLQ auf einen patientenindividuell gemessenen Wert, der zwar von der applizierten Aktivität abhängt, aber auch gleichzeitig von biologischen Einflussfaktoren, die mit dem Körpergewicht allein nicht erfasst werden, jedoch sowohl den thorakalen Herd als auch das Referenzlungengewebe eines individuellen Patienten gleichermaßen betreffen. Daher kann der Bezug auf das Lungengewebe den wohl stärkeren Einfluss biologischer Störfaktoren besser erfassen als die alleinige Korrektur auf Aktivitätsmenge und Körpermasse bei der SUV-Berechnung.

5.8 Zweizeitige Messung – ja oder nein?

Um die diagnostische Genauigkeit der ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung zu verbessern, wurde die zweizeitige Messung vorgeschlagen (Conrad 2003, Kubota 2001, Matthies 2002, Mavi 2009, Zhuang 2001). Der Aufwand einer zweizeitigen Messung ist groß und erfordert eine höhere Compliance der Patienten. Zusätzlich erfordert die Messung eine höhere Gerätebelegungszeit. Rechtfertigt das Ergebnis diesen größeren Aufwand?

Die Betrachtung der ^{18}F -FDG-Kinetik soll nach Literaturberichten in Zweifelsfällen Vorteile bringen durch eine höhere diagnostische Genauigkeit. Wie bei Kubota et al. (Kubota 2001) konnte auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die meisten malignen thorakalen Herde in der zweiten Messung einen höheren SUV-Wert zeigten als in der ersten Messung, während gutartige pulmonale Herde einen deutlich geringeren Anstieg oder gar einen Abfall im zeitlichen Verlauf der Messungen aufwiesen. Die relative Änderung des frühen Tumor-Lungen-Quotienten (bei Kubota et al. Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast genannt) zum späten Messzeitpunkt war bei

gutartigen thorakalen Herden signifikant niedriger verglichen zu der Änderung des TLQ in bösartigen pulmonalen Herden.

Gerade im diagnostisch besonders interessanten SUV-Überlappungsintervall konnte keine charakteristisch abfallende oder steigende FDG-Aufnahme bei entzündlichen bzw. malignen thorakalen Herden beobachtet werden. Somit bringt die aufwändige, in den klinischen Routineablauf nur schwer zu integrierende zweizeitige PET-Messung der tumoralen FDG-Kinetik keinen diagnostischen Vorteil in Grenzsituationen fraglicher Dignität und ist daher entbehrlich.

5.9 Potentielle Limitationen

Die vollständige Messung der tumoralen ^{18}F -FDG-Kinetik kann nur über eine dynamische PET-Akquisition erfolgen. Für die zugehörige Analyse der tumoralen ^{18}F -FDG-Kinetik werden zusätzliche Blutentnahmen gefordert (Yokoyama 2003) vorzugsweise arteriell, wodurch die zunächst nicht-invasive PET-Untersuchung zu einer invasiven Maßnahme werden würde. Die hier verwendete semiquantitative Methode (nicht-invasive Methode) stützt sich auf vorbekannte Patientendaten (Körpergröße, Gewicht, Körperoberfläche) und die SUV-Analyse anhand der akquirierten Bilddaten. Diese Methode ist wesentlich praktikabler im Klinikalltag, während die Quantifizierung absoluter Glukoseverbrauchsdaten mit arteriellen Blutentnahmen zwar genauer ist, jedoch in der Regel experimentellen Bereichen vorbehalten bleibt (Yokoyama 2003).

^{18}F -FDG ist kein tumorspezifischer Tracer. Nicht nur in Tumoren (Silvestri 2007), sondern auch in entzündlichem Gewebe und Normalgewebe reichert sich ^{18}F -FDG an. Die diagnostische Genauigkeit der Differenzierung eines thorakalen Herdes unklarer Dignität mittels FDG-PET ist zudem abhängig von seiner Größe. Aus messtechnischen Gründen ist die Untergrenze abhängig von der räumlichen Auflösung des PET-Gerätes und je nach eingesetztem Gerät und verwendetem Bildrekonstruktionsverfahren bei 8-10 mm zu setzen. Daher ist die ^{18}F -FDG-PET bei kleinen, solitären pulmonalen Rundherden unter 8-10 mm wegen der zu geringen Detektionsrate nicht indiziert (Goeckenjan 2010).

Eine weitere Fehlerquelle mit Beeinflussung der quantitativen Messergebnisse ist die paravasale Teillinjektion des Tracers, deren Konsequenz inkorrekt niedrige SUV-Werte sind (Weber 2005). Die TLQ-Werte sind in gleicher Weise von dieser Fehlermöglichkeit betroffen, dieser Fehler kann jedoch bei der visuellen Beurteilung

der PET-Bilder wegen der Darstellung des Paravasates leicht erkannt werden und bei der Bewertung der SUV-Messung bzw. TLQ-Bestimmung bedacht werden.

Da die Aufnahme des ^{18}F -FDG in Tumoren mit der Zeit zunahm, war es wichtig, dass der Zeitpunkt des Aufnahmebeginns möglichst exakt eingehalten wurde (Weber 2005). Je später die Untersuchung beginnt, umso höhere SUV- bzw. TLQ-Werte erwartet man (Hamberg 1994). Daraus folgt, dass die Aufnahmetechnik immer gleich sein sollte, um das tumorale FDG-Anreicherungsverhalten reproduzierbar zu erfassen. Hyperglykämie verursacht eine verringerte ^{18}F -FDG-Aufnahme in bösartigen Läsionen (Lowe 1995). Chronische Hyperglykämie verursacht lediglich geringen Einfluss auf die ^{18}F -FDG-Aufnahme, während die Rapid-Onset-Hyperglykämie den signifikantesten Einfluss besitzt (Nakamoto 2002). In der vorliegenden Arbeit wurde die Nüchternblutglukose-Konzentration überprüft und ggf. Insulin bedarfsgerecht appliziert, so dass bei Injektion des FDG die Glukosekonzentration unter 150 mg/dl lag. Daher sollte in der vorliegenden Arbeit kein wesentlicher Einfluss der Ergebnisse durch Hyperglykämien bestehen.

Es gibt viele Faktoren, die den SUV und konsekutiv die diagnostische Genauigkeit beeinflussen können, so zum Beispiel die Tumorbiologie, die Höhe des Blutzuckerspiegels, die Zeitspanne zwischen ^{18}F -FDG-Injektion und PET-Scan oder den Partialvolumen-Effekt, der PET-gerätespezifisch bzw. auflösungsabhängig ist (Boellaard 2009); auch eine vorausgegangene Chemotherapie kann die ^{18}F -FDG-Plasmaclearance und die tumorale ^{18}F -FDG-Aufnahme deutlich beeinflussen (Paquet 2004). Conrad et al. untersuchten die Abhängigkeit des SUV von der Körperoberfläche (körperoberflächenkorrigierter SUV), den blutzuckerkorrigierten SUV (abhängig vom Blutzuckerwert des Patienten, normiert auf einen Blutzucker von 100 mg/dl) sowie relative und absolute Veränderungen des SUV in der zweizeitigen Messung. Dabei stellte sich heraus, dass alle Variablen gute Diskriminatoren zwischen gutartigen und bösartigen Herden waren, der körperoberflächenkorrigierte SUV allerdings die höchste Vorhersagekraft aufwies. Alle Werte unterschieden sich jedoch nicht signifikant (Conrad 2003) bezüglich ihrer Vorhersagekraft, weshalb in der vorliegenden Arbeit auf eine zusätzliche Betrachtung des körperoberflächenkorrigierten SUV verzichtet wurde.

Eine weitere potentielle Limitation dieser Arbeit ist die begrenzte Anzahl von Patienten mit bestätigten gutartigen pulmonalen Herden (n=10). Dieses Problem betrifft auch Studien anderer Arbeitsgruppen (Baum 2004). Da die klinisch relevanten Gütemaße

„negativer und positiv prädiktiver Wert“ aus mathematischen Gründen prävalenzabhängig sind, können die hier ermittelten prädiktiven Werte in Patientenkollektiven mit abweichenden Malignomprävalenzen anders ausfallen.

Auch wenn die hier ermittelten Schwellwerte retrospektiv ermittelt wurden und einer prospektiven Validierung bedürfen, sind die hohen (prävalenzunabhängigen) Werte für Sensitivität und Spezifität gerade bei der frühen TLQ-Messung sehr überzeugend.

6 Schlussfolgerung

Die ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung kann thorakale Herde nicht-invasiv mit hoher diagnostischer Trennschärfe charakterisieren. Auch wenn in der Patientengruppe mit Malignomen eine signifikante Zunahme der tumoralen FDG-Aufnahme messbar ist, erhöht die Kenntnis der tumoralen FDG-Kinetik die Genauigkeit der Dignitätsbeurteilung nicht.

Das späte SUV-Maximum, das für die Differenzierung von thorakalen Herden etabliert ist, stellte sich in der vorliegenden Arbeit als Parameter mit hoher diagnostischer Genauigkeit heraus. Als Schwellwert mit der besten Trennschärfe konnte sowohl für die frühe Messung als auch für die späte Messung ein SUV-Maximum von 3,5 ermittelt werden.

Interessanterweise konnte als neuer Parameter mit noch höherer Trennschärfe der in einer einzelnen statischen PET-Akquisition 30 min p.i. gemessene (frühe) Tumor-Lungen-Quotienten (TLQ) identifiziert werden. Bei einer TLQ-Schwelle von 7,0 betrugen Sensitivität und Spezifität 91% bzw. 100%. Alle Herde mit einem TLQ über 5,0 waren maligne.

Dieser Parameter könnte bei der klinischen Entscheidungsfindung helfen und sollte in weiteren Studien prospektiv überprüft werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G (1998) Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen. *Nucl Med Commun* 19:641-647
2. Alavi A, Gupta N, Alberini JL, Hickeson M, Adam LE, Bhargava P, Zhuang H (2002) Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders. *Semin Nucl Med* 32:293-321
3. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM (2007) Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:29S-55S
4. Bailey DL, Young H, Bloomfield PM, Meikle SR, Glass D, Myers MJ, Spinks TJ, Watson CC, Luk P, Peters AM, Jones T (1997) ECAT ART - a continuously rotating PET camera: performance characteristics, initial clinical studies, and installation considerations in a nuclear medicine department. *Eur J Nucl Med* 24:6-15
5. Bakheet SM, Saleem M, Powe J, Al-Amro A, Larsson SG, Mahassin Z (2000) F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin Nucl Med* 25:273-278
6. Baum RP, Hellwig D, Mezzetti M (2004) Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 48:119-142
7. Boellaard R (2009) Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 50 Suppl 1:11S-20S
8. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA (2004) Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 45:1519-1527
9. Brink I, Klenzner T, Krause T, Mix M, Ross UH, Moser E, Nitzsche EU (2002) Lymph node staging in extracranial head and neck cancer with FDG PET--appropriate uptake period and size-dependence of the results. *Nuklearmedizin* 41:108-113
10. Brooks DJ (2010) Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med* 51:596-609
11. Buerkle A, Weber WA (2008) Imaging of tumor glucose utilization with positron emission tomography. *Cancer Metastasis Rev* 27:545-554
12. Büll S, Biersack (2001) *Nuklearmedizin*.
13. Clavo AC, Wahl RL (1996) Effects of hypoxia on the uptake of tritiated thymidine, L-leucine, L-methionine and FDG in cultured cancer cells. *J Nucl Med* 37:502-506
14. Conrad GR, Sinha P (2003) Narrow time-window dual-point 18F-FDG PET for the diagnosis of thoracic malignancy. *Nucl Med Commun* 24:1129-1137
15. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I (1999) Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med* 26:1363-1378
16. Döbert N, Pantel J, Frölich L, Hamscho N, Menzel C, Grünwald F (2005) Diagnostic value of FDG-PET and HMPAO-SPET in patients with mild dementia and mild cognitive impairment: metabolic index and perfusion index. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20:63-70

17. El-Haddad G, Zhuang H, Gupta N, Alavi A (2004) Evolving role of positron emission tomography in the management of patients with inflammatory and other benign disorders. *Semin Nucl Med* 34:313-329
18. Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF (1987) Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 235:1492-1495
19. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP (1978) Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [¹⁸F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 19:1154-1161
20. Gjedde A (1987) Does deoxyglucose uptake in the brain reflect energy metabolism? *Biochem Pharmacol* 36:1853-1861
21. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M (2005) Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *Jama* 294:1505-1510
22. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker JH, Freitag L, Lubbe AS, Reinhold T, Spath-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeboller H, Bocking A, Bohle RM, Bruske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gutz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hubner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Muller KM, Muller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schonfeld N, Schutte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H (2010) [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie* 64 Suppl 2:e1-164
23. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, Ost DE (2007) Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:108S-130S
24. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P (1981) Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. *Ann Intern Med* 94:557-592
25. Hamacher K, Coenen HH, Stocklin G (1986) Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 27:235-238
26. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ (1994) The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med* 35:1308-1312
27. Hawkins RA, Phelps ME, Huang SC (1986) Effects of temporal sampling, glucose metabolic rates, and disruptions of the blood-brain barrier on the FDG model with and without a vascular compartment: studies in human brain tumors with PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 6:170-183
28. Hellwig D, Baum RP, Kirsch C (2009) FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklearmedizin* 48:59-69, quiz N58-59
29. Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H, Adam LE, Lacorte L, Alavi A (2002) Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT

- permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1639-1647
30. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T, Nambu Y, Oguchi M, Seki H, Taki S, Tonami H, Yamamoto I (2002) 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 43:39-45
 31. Hoffmann H, Dienemann H (2000) Der pulmonale Rundherd: Prinzipien der Diagnostik. *Dt Aerzteblatt* 2000 97:A:1065-1071
 32. Houseni M, Chamroonrat W, Zhuang J, Gopal R, Alavi A, Zhuang H (2010) Prognostic implication of dual-phase PET in adenocarcinoma of the lung. *J Nucl Med* 51:535-542
 33. Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S, Dickey J (1996) Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images. *Clin Nucl Med* 21:941-949
 34. Hudson HM, Larkin RS (1994) Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging* 13:601-609
 35. Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, Yoshida T, Akashi Y, Murayama S, Nakamura K, Fukumura T, Masuda K (1996) FDG-PET in infectious lesions: The detection and assessment of lesion activity. *Ann Nucl Med* 10:185-191
 36. Jones HA, Donovan T, Goddard MJ, McNeil K, Atkinson C, Clark JC, White JF, Chilvers ER (2004) Use of 18FDG-pet to discriminate between infection and rejection in lung transplant recipients. *Transplantation* 77:1462-1464
 37. Kato T, Fukatsu H, Ito K, Tadokoro M, Ota T, Ikeda M, Isomura T, Ito S, Nishino M, Ishigaki T (1995) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pancreatic cancer: an unsolved problem. *Eur J Nucl Med* 22:32-39
 38. Kim SJ, Kim YK, Kim IJ, Kim YD, Lee MK (2011) Limited prognostic value of dual time point F-18 FDG PET/CT in patients with early stage (stage I & II) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 98:105-108
 39. Knopp MV, Bischoff HG (1994) [Evaluation of pulmonary lesions with positron emission tomography]. *Radiologe* 34:588-591
 40. Kotzerke J, Oehme L, Lindner O, Hellwig D (2010) [Positron emission tomography 2008 in Germany - results of the query and current status]. *Nuklearmedizin* 49:58-64
 41. Krak NC, Boellaard R, Hoekstra OS, Twisk JW, Hoekstra CJ, Lammertsma AA (2005) Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:294-301
 42. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N (2007) [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. *Nuklearmedizin* 46:291-301
 43. Kubota K, Itoh M, Ozaki K, Ono S, Tashiro M, Yamaguchi K, Akaizawa T, Yamada K, Fukuda H (2001) Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *Eur J Nucl Med* 28:696-703
 44. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T (1992) Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 33:1972-1980
 45. Lee JR, Madsen MT, Bushnell D, Menda Y (2000) A threshold method to improve standardized uptake value reproducibility. *Nucl Med Commun* 21:685-690
 46. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA (1999) A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 26:22-30

47. Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE (1995) Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. *J Nucl Med* 36:883-887
48. Mamede M, Higashi T, Kitaichi M, Ishizu K, Ishimori T, Nakamoto Y, Yanagihara K, Li M, Tanaka F, Wada H, Manabe T, Saga T (2005) [18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia* 7:369-379
49. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A (2002) Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 43:871-875
50. Mavi A, Basu S, Cermik TF, Urhan M, Bathaï M, Thiruvankatasamy D, Houseni M, Dadparvar S, Alavi A (2009) Potential of dual time point FDG-PET imaging in differentiating malignant from benign pleural disease. *Mol Imaging Biol* 11:369-378
51. Menda Y, Bushnell DL, Madsen MT, McLaughlin K, Kahn D, Kernstine KH (2001) Evaluation of various corrections to the standardized uptake value for diagnosis of pulmonary malignancy. *Nucl Med Commun* 22:1077-1081
52. Monakhov NK, Neistadt EL, Shavlovskil MM, Shvartsman AL, Neifakh SA (1978) Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst* 61:27-34
53. Morita K, Katoh C, Yoshinaga K, Noriyasu K, Mabuchi M, Tsukamoto T, Kageyama H, Shiga T, Kuge Y, Tamaki N (2005) Quantitative analysis of myocardial glucose utilization in patients with left ventricular dysfunction by means of 18F-FDG dynamic positron tomography and three-compartment analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:806-812
54. Muzik O, Pourabdollah S, Juhasz C, Chugani DC, Janisse J, Draghici S (2005) Application of an objective method for localizing bilateral cortical FDG PET abnormalities to guide the resection of epileptic foci. *IEEE Trans Biomed Eng* 52:1574-1581
55. Nakamoto Y, Zasadny KR, Minn H, Wahl RL (2002) Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *Mol Imaging Biol* 4:171-178
56. NationalLungScreeningTrialResearchTeam (2010) The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology*
57. Noll T, Muhlensiepen H, Engels R, Hamacher K, Papaspyrou M, Langen KJ, Biselli M (2000) A cell-culture reactor for the on-line evaluation of radiopharmaceuticals: evaluation of the lumped constant of FDG in human glioma cells. *J Nucl Med* 41:556-564
58. Ollenberger GP, Byrne AJ, Berlangieri SU, Rowe CC, Pathmaraj K, Reutens DC, Berkovic SF, Scheffer IE, Scott AM (2005) Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:1311-1316
59. Osman S, Danpure HJ (1992) The use of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose as a potential in vitro agent for labelling human granulocytes for clinical studies by positron emission tomography. *Int J Rad Appl Instrum B* 19:183-190
60. Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R (2004) Within-patient variability of (18)F-FDG: standardized uptake values in normal tissues. *J Nucl Med* 45:784-788
61. Patz EF, Jr., Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE, Goodman PC (1993) Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 188:487-490

62. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Maziere B (1998) FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol* 25:317-322
63. Rao SK, Caride VJ, Ponn R, Giakovis E, Lee SH (2004) F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive benign adrenal cortical adenoma: imaging features and pathologic correlation. *Clin Nucl Med* 29:300-302
64. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE (2004) Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 231:305-332
65. Sakamoto S, Ishii K, Hosaka K, Mori T, Sasaki M, Mori E (2005) Detectability of hypometabolic regions in mild Alzheimer disease: function of time after the injection of 2-[fluorine 18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:843-847
66. Sasaki M, Kuwabara Y, Ichiya Y, Akashi Y, Yoshida T, Nakagawa M, Murayama S, Masuda K (1999) Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of 11C-methionine PET and FDG PET. *J Nucl Med* 40:1595-1601
67. Schelbert HR, Schwaiger M (1987) Positron emission tomography in human myocardial ischemia. *Herz* 12:22-40
68. Schwaiger M, Brunken RC, Krivokapich J, Child JS, Tillisch JH, Phelps ME, Schelbert HR (1987) Beneficial effect of residual anterograde flow on tissue viability as assessed by positron emission tomography in patients with myocardial infarction. *Eur Heart J* 8:981-988
69. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F (2007) Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:178S-201S
70. Strauss LG (1996) Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 23:1409-1415
71. Sugawara Y, Braun DK, Kison PV, Russo JE, Zasadny KR, Wahl RL (1998) Rapid detection of human infections with fluorine-18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. *Eur J Nucl Med* 25:1238-1243
72. Sugawara Y, Zasadny KR, Grossman HB, Francis IR, Clarke MF, Wahl RL (1999) Germ cell tumor: differentiation of viable tumor, mature teratoma, and necrotic tissue with FDG PET and kinetic modeling. *Radiology* 211:249-256
73. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schonfeld N, Ukena D, Stamatis G (2000) [Recommendations on the diagnosis of bronchial carcinoma. German Pneumology Society]. *Pneumologie* 54:361-371
74. Torizuka T, Clavo AC, Wahl RL (1997) Effect of hyperglycemia on in vitro tumor uptake of tritiated FDG, thymidine, L-methionine and L-leucine. *J Nucl Med* 38:382-386
75. Tsuyuguchi N (1997) Kinetic analysis of glucose metabolism by FDG-PET versus proliferation index of Ki-67 in meningiomas--comparison with gliomas. *Osaka City Med J* 43:209-223
76. Umeda Y, Demura Y, Ishizaki T, Ameshima S, Miyamori I, Saito Y, Tsuchida T, Fujibayashi Y, Okazawa H (2009) Dual-time-point 18F-FDG PET imaging for diagnosis of disease type and disease activity in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:1121-1130
77. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ (2002) Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-

- small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 359:1388-1393
78. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, Mortelmans LA, Demedts MG (1999) Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 17:3201-3206
 79. Verschakelen JA, De Wever W, Bogaert J (2004) Role of computed tomography in lung cancer staging. *Curr Opin Pulm Med* 10:248-255
 80. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC (2007) Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:94S-107S
 81. Warburg O, Posener K, Negerlein E (1924) Über den Stoffwechsel der Karzinomzelle. *Biochem Zeitschr* 152:309-344
 82. Weber WA (2005) Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med* 46:983-995
 83. Weber WA, Ziegler SI, Thodtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M (1999) Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med* 40:1771-1777
 84. Weitemeyer L, Kellinghaus C, Weckesser M, Matheja P, Loddenkemper T, Schuierer G, Schober O, Ringelstein EB, Ludemann P (2005) The prognostic value of [F]FDG-PET in nonrefractory partial epilepsy. *Epilepsia* 46:1654-1660
 85. Xiu Y, Bhutani C, Dhurairaj T, Yu JQ, Dadparvar S, Reddy S, Kumar R, Yang H, Alavi A, Zhuang H (2007) Dual-time point FDG PET imaging in the evaluation of pulmonary nodules with minimally increased metabolic activity. *Clin Nucl Med* 32:101-105
 86. Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N (1995) High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 36:1301-1306
 87. Yokoyama I, Inoue Y, Moritan T, Ohtomo K, Nagai R (2003) Simple quantification of skeletal muscle glucose utilization by static 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 44:1592-1598
 88. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, Antoine JC, Tronc F, Cottin V, Ternamian PJ, Trouillas P, Honnorat J (2004) FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 127:2331-2338
 89. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, Mozley PD, Rossman MD, Albelda SM, Alavi A (2001) Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 42:1412-1417

8 Verzeichnis der Abkürzungen

^{18}F -FDG	F-18-Fluoro-Desoxyglucose
95%-KI	95-Prozent-Konfidenzintervall
AUC-ROC	Fläche unter der ROC-Kurve
BAC	Bronchioloalveoläres Karzinom
CT	Computertomographie
FN	Anzahl der Patienten mit falsch negativem Testergebnis
FP	Anzahl der Patienten mit falsch positivem Testergebnis
KI	Konfidenz-Intervall
Max	Maximaler gemessener Wert
Min	Minimaler gemessener Wert
MW	Mittelwert
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NSCLC	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer)
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PPW	Positiver prädiktiver Wert
RN	Anzahl der Patienten mit richtig negativem Testergebnis
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Interessierende Region, Region Of Interest
RP	Anzahl der Patienten mit richtig positivem Testergebnis
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SD	Standardabweichung
SPN	Solitärer Rundherd der Lunge (Singular Pulmonary Nodule)
SUV	Standardized Uptake Value
SUV_{max}	Maximaler gemessener Standardized Uptake Value
SUV_{mean}	Mittelwert des gemessenen Standardized Uptake Value
TLQ	Tumor-Lungen-Quotient (Formel siehe Kapitel 2.3.2)
$\text{TLQ}_{\text{früh}}$	Früher Tumor-Lungen-Quotient
$\text{TLQ}_{\text{spät}}$	Später Tumor-Lungen-Quotient

9 Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1 3-Kompartiment-Modell zum Aufnahmemechanismus von ^{18}F -FDG
- Abbildung 2 Physiologische Biodistribution von ^{18}F -FDG im Körper
- Abbildung 3 Transmissionsaufnahme und schwächungskorrigierte PET-Aufnahme 90 min nach ^{18}F -FDG-Injektion
- Abbildung 4 ^{18}F -FDG-Kinetik bösartiger Lungentumoren, modifiziert nach (Hamberg 1994)
- Abbildung 5 Plattenepithelkarzinom massiven Typs mit kontralateraler Metastasenbildung in der frühen und späten Messung
- Abbildung 6 Postentzündliche Veränderung in der frühen und späten Messung
- Abbildung 7 Zeitlicher Verlauf des Mittelwertes des tumoralen SUV-Maximums früh (30 min p.i.) und spät (90 min p.i.), aufgeteilt in benigne und maligne Herde
- Abbildung 8 Vergleich des Mittelwertes und der Standardabweichung des frühen und späten Tumor-Lungen-Quotienten und Darstellung der prozentualen Änderung des späten Tumor-Lungen-Quotienten im Vergleich zu dem frühen Tumor-Lungen-Quotienten, gruppiert nach der Dignität des untersuchten thorakalen Herdes
- Abbildung 9 Vergleich der Flächen unter den ROC-Kurven (AUC-ROC) für die Dignitätsbeurteilung über das tumorale SUV-Maximum bei der frühen bzw. späten PET-Akquisition
- Abbildung 10 ROC-Kurven (AUC-ROC) für die Dignitätsbeurteilung über die Differenz des späten zum frühen tumoralen SUV-Maximum (durchgezogene Linie) und über die prozentuale Änderung des späten zum frühen SUV-Maximums (gestrichelte Linie) bei der frühen bzw. späten PET-Akquisition
- Abbildung 11 ROC-Kurven (AUC-ROC) für die Dignitätsbeurteilung über den TLQ bei der frühen bzw. späten PET-Akquisition
- Abbildung 12 ROC-Kurven (AUC-ROC) für die Dignitätsbeurteilung über die Differenz des späten zum frühen tumoralen TLQ (gestrichelte Linie) und über die prozentuale Änderung des späten zum frühen TLQ (durchgezogene Linie) bei der frühen bzw. späten PET-Akquisition

10 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1	Berechnung der diagnostischen Testparameter
Tabelle 2	Art der Diagnosesicherung und Prävalenz maligner Herde
Tabelle 3	Häufigkeiten der histologischen Subtypen thorakaler Herde
Tabelle 4	Tumorales SUV-Maximum maligner und benigner thorakaler Herde in der frühen und späten Messung und prozentuale Veränderungen der späten SUV-Maxima im Vergleich mit den SUV-Maxima der frühen Messung
Tabelle 5	Der Tumor-Lungen-Quotient benigner und maligner Untergruppen und die prozentuale Differenz des Tumor-Lungen-Quotienten der späten Messung im Vergleich zu frühen Messung
Tabelle 6	Diagnostische Testparameter für das frühe SUV-Maximum
Tabelle 7	Diagnostische Testparameter für das späte SUV-Maximum
Tabelle 8	Diagnostische Testparameter für den frühen TLQ
Tabelle 9	Diagnostische Testparameter für den späten TLQ
Tabelle 10	Paarweiser Vergleich der AUC-ROCs für alle SUV und TLQ (früh, spät, Differenz, relative Änderung). Dick hervorgehoben: signifikante Unterschiede
Tabelle 11	Auflistung des Patientenkollektivs vergleichbarer Arbeiten
Tabelle 12	Vergleichbare Publikationen und Zeitpunkte der ersten sowie der zweiten Messung

11 Publikationen im Zusammenhang mit dieser Dissertation

Die in dieser Dissertation dargestellten Ergebnisse wurden bereits teilweise in folgenden Zeitschriften veröffentlicht:

Hellwig D, Kristen A, Schaefer A, Ukena D, Sybrecht GW und Kirsch CM.

Dual time point FDG-PET in the differentiation of lung nodules.

Eur J Nucl Med, 29: S144, 2002

Hellwig D, Kristen A, Schäfer A, Ukena D, Sybrecht GW und Kirsch CM.

Zweizeitige Messung der FDG-Anreicherung in pulmonalen Herden unklarer Dignität.

Nuklearmedizin, 41: V135, 2002

12 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zum Fortschreiten der Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonders danke ich Herrn Professor Dr. Dr. C.-M. Kirsch, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin, für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas. Weiterhin bedanke ich mich bei ihm für seine Zustimmung zur Durchführung dieser Arbeit sowie die kritische Durchsicht der schriftlichen Ausarbeitung.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin für ihre dauernde Bereitschaft, Fragen zu beantworten und dafür, dass sie mir eine angenehme Arbeitsatmosphäre geschaffen haben.

Im Besonderen Herrn Prof. Dr. med. Dipl. Physiker D. Hellwig, der mir über die gesamte Doktorandenzeit am Universitätsklinikum Homburg/Saar hinweg eine ausgezeichnete Betreuung mit viel Geduld bot.

Abschließend möchte ich insbesondere meiner Familie, allen Freunden und Kommilitonen danken, die mich während dieser Zeit begleitet und immer wieder ermutigt haben.

13 Lebenslauf

07.09.1975	Geboren in Saarbrücken
1982-1986	Grundschule St. Elisabeth, Rockershausen
1986-1995	Willi-Graf-Gymnasium, Saarbrücken
07/95-07/96	Wehrdienst
1996	Studium der Medizin, Universität des Saarlandes, Homburg
09/1999	Ärztliche Vorprüfung
08/2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2002 – 09/2003	Praktisches Jahr in dem Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg Wahlfach Radiologie (Inselspital Bern, Schweiz)
10/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 12/2003	Assistenzarzt Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Universitätsklinikum Homburg (Direktor: Prof. Dr. T. Pohlemann)
2011	Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie